

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53-77083

⑤Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号  
C 07 D 499/64 //  
A 61 K 31/505 ADZ

⑥日本分類 庁内整理番号  
16 E 61 6736-44  
30 G 133.42 6617-44  
30 H 612 5727-44

④公開 昭和53年(1978)7月8日  
発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 16 頁)

④ペニシリン類およびその製法

②特 願 昭51-150369  
②出 願 昭51(1976)12月16日  
⑦発 明 者 渋屋千征  
富士市鮫島2番地の1 旭化成  
工業株式会社内  
同 石井邦彦

富士市鮫島2番地の1 旭化成  
工業株式会社内  
⑦発 明 者 伊東平隆  
富士市鮫島2番地の1 旭化成  
工業株式会社内  
⑩出 願 人 旭化成工業株式会社  
大阪市北区堂島浜通1丁目25番  
地ノ1

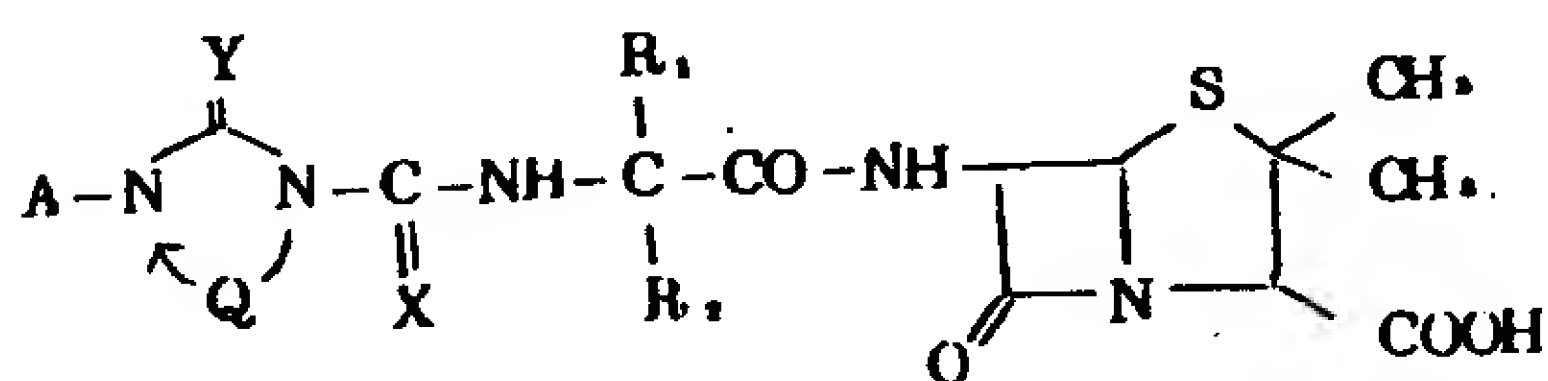
明 細 書

1. 発明の名称

ペニシリン類およびその製法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式

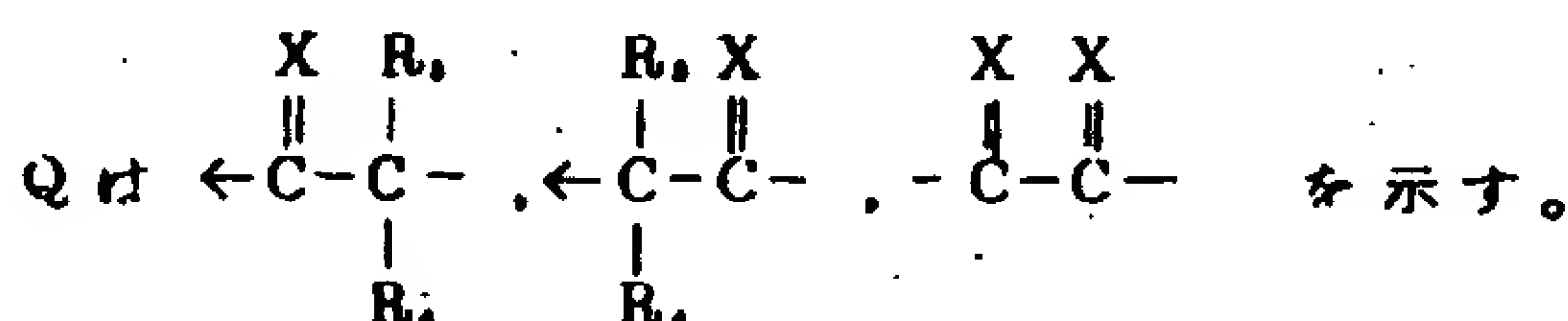


で示されるペニシリン類およびその非毒性塩またはそのエステル類。

(式中 R<sub>1</sub> は置換基を有するかまたは有しないアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基、アリール基、アルアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールオキシ基または複素環式基を、R<sub>2</sub> は水素原子または R<sub>1</sub> と R<sub>1</sub> とが隣接する炭素原子と共に環を形成してシクロアルキル基、シクロアルケニル基またはシクロアルカジエニル基を示し、A は水素原子、

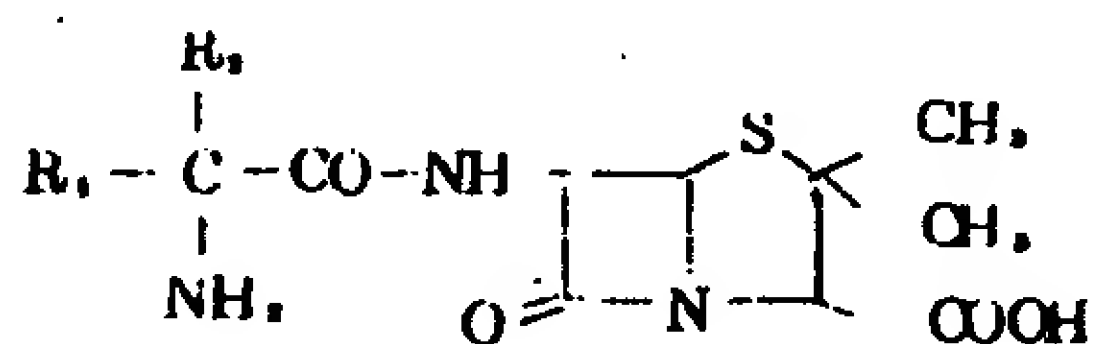
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有するかまたは有しないアルキル基、アシルオキシアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基、アルアルキル基、S-置換チオカルボニルチオアルキル基、S-置換ジチオカルボニルチオアルキル基、アミノ基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、アリールオキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、複素環式基、チオアシル基を示し、XおよびYはそれぞれ酸素原子または

カはイオウ原子を示し、



(ここに結合基  $\text{Q}$  における矢印はこの基の遊離原子価による2個の原子の結合が矢印で示されたように起ることを示し、 $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  はそれぞれ同一または異なつて水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、置換基を有するか有しないアルキル基、アシルオキシアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、アルアルキル基、アミノ基、アルキルオキシ基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基を示す。)

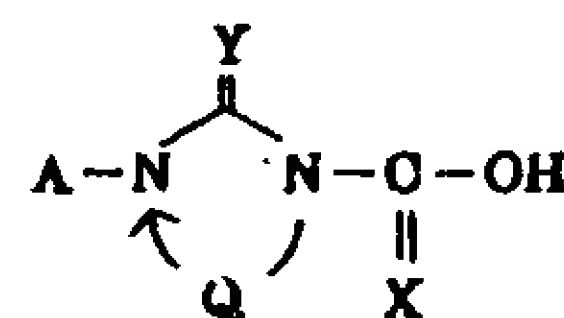
## 2. 一般式



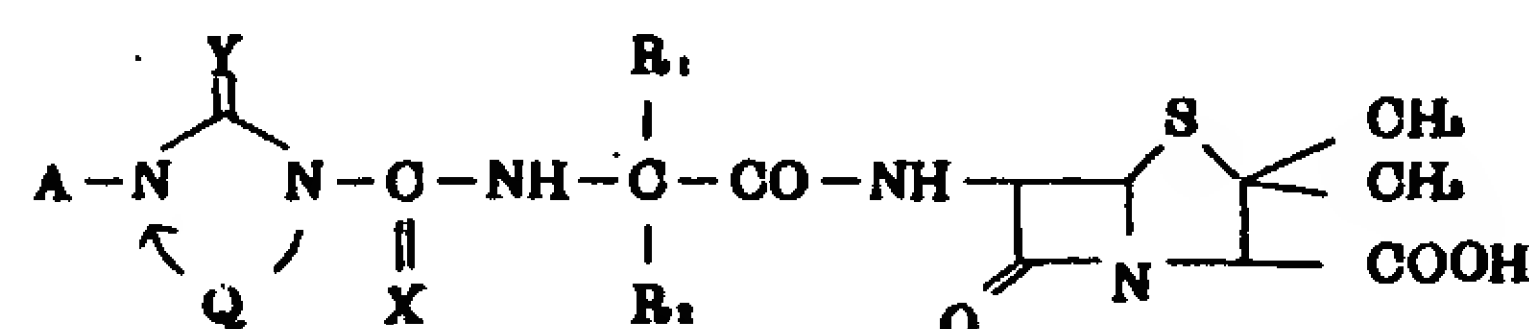
で示される新規ペニシリン類(I)およびその非毒性塩またはそのエステル類およびこれらの製造法に関するものである。

(式中  $\text{R}_1$  は置換基を有するかまたは有しないアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基、アリール基、アルアルキル基、アルキルチオアルキル基、アリールオキシ基または複素環式基を、 $\text{R}_2$  は水素原子または  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  とが隣接する炭素原子と共に環を形成してシクロアルキル基、シクロアルケニル基またはシクロアルカジエニル基を示し、 $\text{A}$  は水素原子、ハロゲン原子、ハイドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有するかまたは有しないアルキル基、アシルオキシアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニルシクロアルカジエニル基、アルアルキル基、S-置換チオカルボニルチオアルキル基、S-置換チオカルボニルチオアルキル基、アミノ基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、

で示されるペニシリン類またはその誘導体と一般式

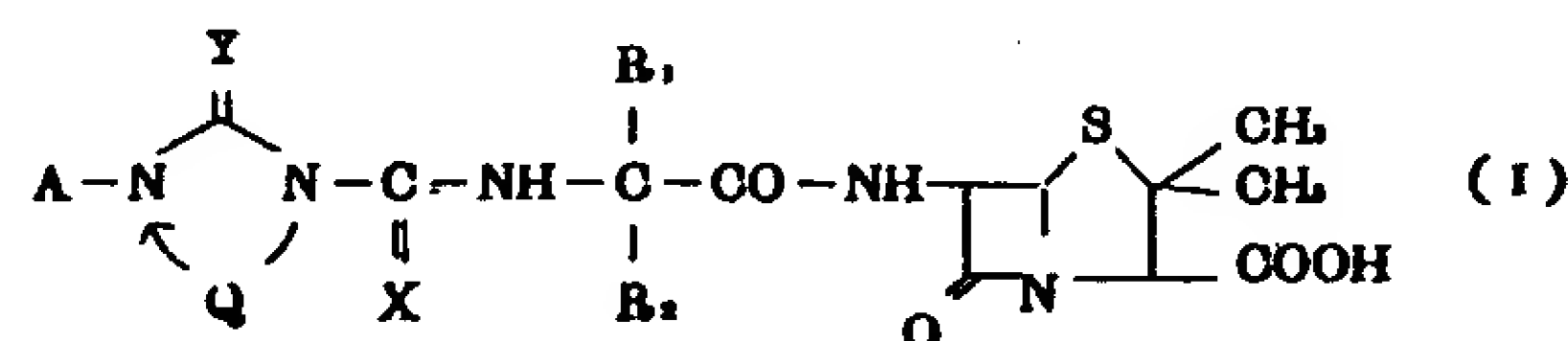


で示されるN, N-ジ置換カルバミン酸の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体とを反応せしめることを特徴とする一般式

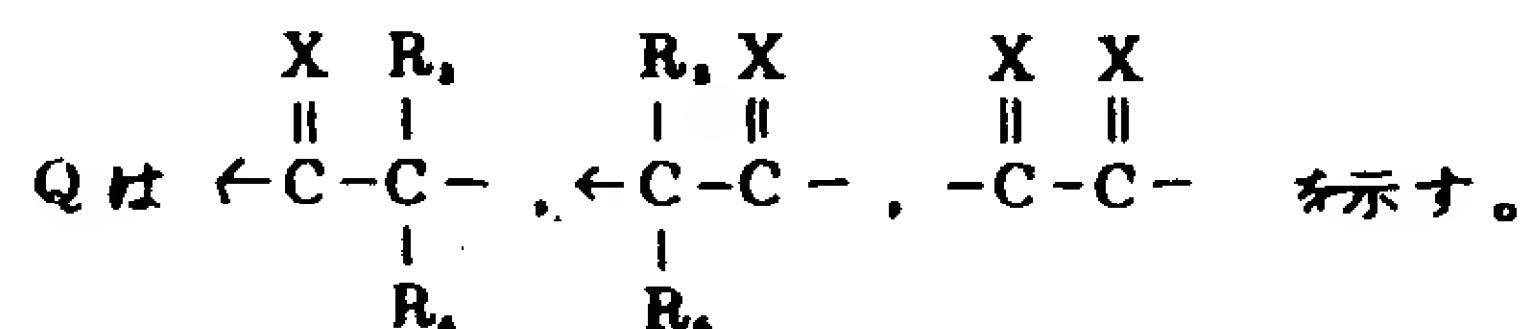


で示されるペニシリン類およびその非毒性塩またはそのエステル類の製法。(ただし  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{Q}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  は、それぞれ前記と同じ意味を示す。)

本発明は新規ペニシリン、さらに詳細には次の一般式



アリールオキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフアモイル基、複素環式基、チオアシル基を示し、 $\text{X}$  および  $\text{Y}$  はそれぞれ酸素原子またはイオウ原子を示し、



(ここに結合基  $\text{Q}$  における矢印はこの基の遊離原子価による2個の原子の結合が矢印で示されたように起ることを示し、 $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  はそれぞれ同一または異なつて水素原子、

ハロゲン原子、カルボキシル基、置換基を有するか有しないアルキル基、アシルオキシアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、アルアルキル基、アミノ基、アルキルオキシ基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、又は前記と同じ意味を示す。（カルバモイル基を示す。）。

而してその目的とする所はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、人及び動物の疫病に対して有効なペニシリン類を提供することにある。

従来アシル基の位にアミノ基を有するペニシリン類はグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対して強い抗菌性を示すことが知られている。

しかしながら临床上重篤な感染症として知られている緑膿菌や変形菌に対して有効な抗菌性を発揮しない欠点を有している。

そこで本発明者はグラム陽性菌ならびに

陰性菌に対して抗菌性を発揮するのみならず、緑膿菌および変形菌に対しても有効な抗菌性を示す広範囲な抗菌スペクトルを有するペニシリン類を得るべく種々研究しか結果、(I)式の化合物およびその非毒性塩またはそのエステル類が極めて優れた価値ある治療効果のあることを見出し、本発明を完成するに至つたものである。

本発明における一般式(I)で示されるペニシリン類としては、 $R_1$ がメチル、エチル等のアルキル基；シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のシクロアルケニル基；シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル基、フェニル、ナフチル等のアリール基；ベンジル等のアルアルキル基；フェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；メチルチオメチル等のアルキルチオアルキル基；フリル、チエニルオキサゾリル、チアゾリル、

イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピラジル、ビリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、インドリル、インダゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル等の複素環式基、（これら $R_1$ はさらにたとえばハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、ニトロ基等種々の置換基で任意に置換されていてもよい）を示されるものが挙げられ、また $R_2$ が水素原子を、または $R_1$ と $R_2$ が隣接する炭素原子と共に環を形成してシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のシクロアルケニル基；シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル基を示すものが挙げられる。

また $R_3$ 、 $R_4$ としては同一または異なつて、それぞれ、水素原子；フッ素、塩素；臭

素等のハロゲン原子；カルボキシル基；メチル；エチル、プロピル等のアルキル基；アセトオキシメチル、ビバロイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基；ベンジル等のアルアルキル基；アミノ基；N-メチルアミノ、N-アセチルアミノ等の置換アミノ基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のアルキルオキシ；アセチル、ベンゾイル等のアシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のアルキルオキシカルボニル基；シクロヘキシルオキシカルボニル等のシクロアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル等のアルアルキルオキシカルボニル基またはカルバモイル基（これら $R_3$ 、 $R_4$ はさらに、たとえばハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アシル基などの種々の置換基で任意に置換されていてもよい。）が挙げられ、またAは水素原子；ハロゲン原

子；ハイドロキシ基；ニトロ基；シアノ基；ホルミル基；メチル，エチル，プロピル等のアルキル基；アセトキシメチル，ビバロイルオキシメチル，エステル等のアシルオキシアルキル基；フェニル，ナフチル等のアリール基；シクロペンチル，シクロヘキシル等のシクロアルキル基；シクロペンタニル；シクロヘキセニル等のシクロアルケニル基；シクロペンタジエニル，シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル基；ベンジル等のアルキル基，メチルチオカルボニルチオメチル，エチルチオカルボニルチオメチル等のS-置換チオカルボニルチオアルキル基；メチルジチオカルボニルチオメチル，エチルジチオカルボニルチオメチル等のS-置換ジチオカルボニルチオアルキル基；アミノ基；N-メチルアミノ，N-エチルアミノ，N，N-ジメチルアミノ，N-アセチルアミノ等の置換アミノ基；メトキシ；エトキシ等のアルキルオキシ基；メチルチオ，エチルチオ等のア

ルキルチオ基；フェニルオキシ，ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；シクロペンチルオキシ，シクロヘキシルオキシ等のシクロアルキルオキシ基；ビニル，プロベニル等のアルケニル基；1，3-ペンタジエニル等のアルカジエニル基；プロパルギル等のアルキニル基；ホルミル，アセチル，プロピオニル，ベンゾイル，フロイル，テノイル等のアシル基；メトキシカルボニル，エトキシカルボニル等のアルキルオキシカルボニル基；フェノキシオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基；シクロペンチルオキシカルボニル，シクロヘキシルオキシカルボニル等のシクロアルキルオキシカルボニル基；ベンジロキシカルボニル等のアルキルオキシカルボニル基；メタンスルフィニル，エタンスルフィニル等のアルキルスルフィニル基；シクロヘキサンスルフィニル等のシクロアルキルスルフィニル基；ベンゼンスルフィニル等のアリールスルフィニル基；メタンスルホニル，

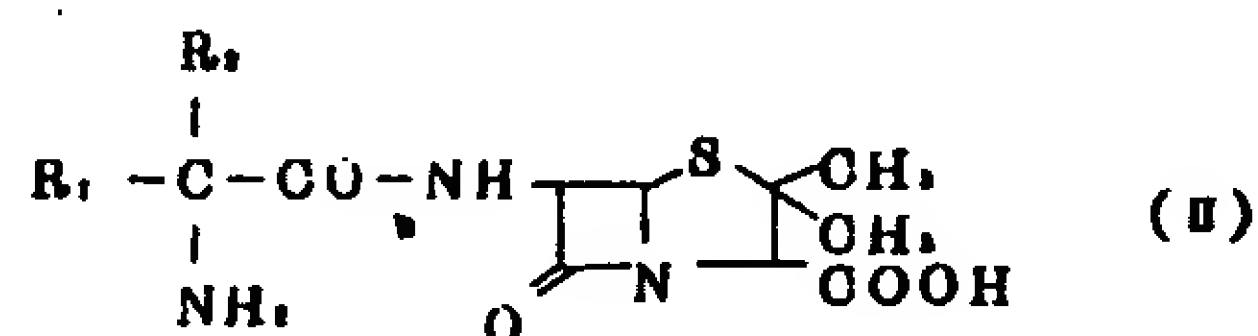
エタンスルホニル等のアルキルスルホニル基；シクロヘキサンスルホニル等のシクロアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル等のアリールスルホニル基；カルバモイル，N-メチルカルバモイル，N-フェニルカルバモイル，N，N-ジメチルカルバモイル，ピロリジノカルボニル，ビペリジノカルボニル，アセチルアミノカルボニル，メタンスルホニルアミノカルボニル等のカルバモイル基；チオカルバモイル，N-メチルチオカルバモイル，N-フェニルチオカルバモイル，N，N-ジメチルチオカルバモイル，ピロリジノチオカルボニル，ビペリジノチオカルボニル，アセチルアミノチオカルボニル，メタンスルホニルアミノチオカルボニル等のチオカルバモイル基；スルファモイル，N-メチルスルファモイル，N，N-ジメチルスルファモイル，N-エチルスルファモイル，シクロヘキシルスルファモイル，フェニルスルファモイル等のスルファモイル基，チアゾリル，ビリジル，

ビリミジル，ビリダジニル，ビラジル等の複素環式基（これらAはさらに，たとえばハロゲン原子；アルキル基，アルキルオキシ基，ニトロ基，シアノ基；アミノ基，カルボキシ基，アシル基など種々の置換基で任意に置換されてもよい。），チオアセチル等のチオアシル基を示し，XおよびYはそれぞれ酸素原子またはイオウ原子を示すものがあげられる。

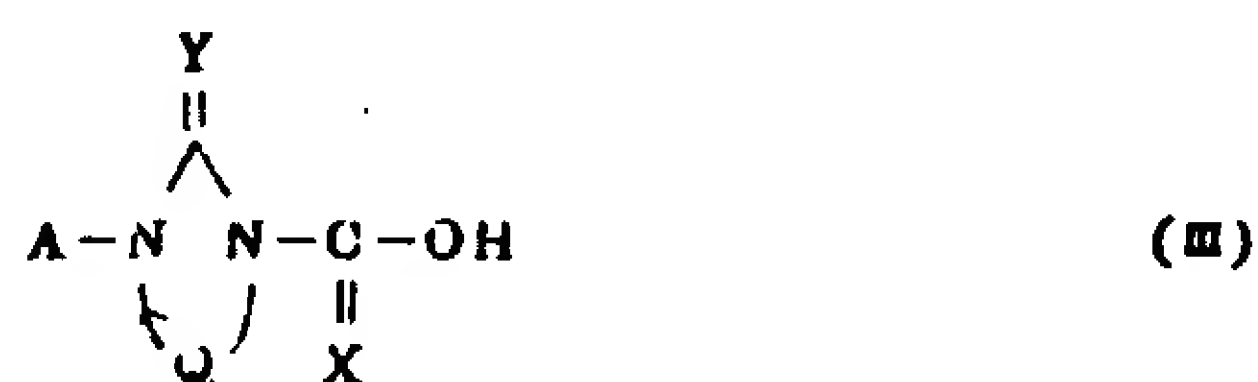
以下余白

本発明のペニシリン類(I)およびその非毒性塩またはそのエステル類の製造法としては次のような方法があげられる。

一般式



〔式中 $R_1$ および $R_2$ は前記した意味を有する。〕  
で示されるペニシリン類(II)またはその誘導体と一般式

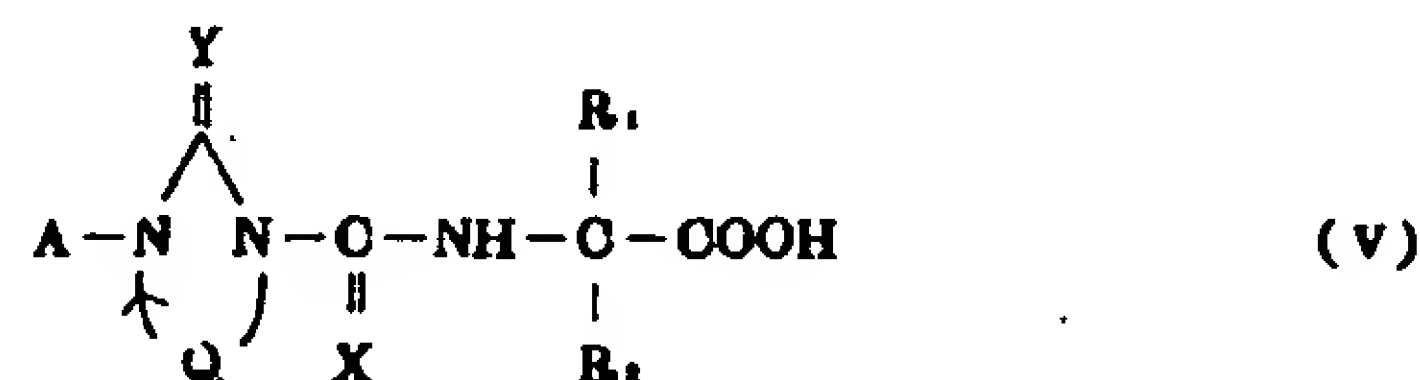


〔式中 $A$ 、 $Q$ 、 $X$ 、 $Y$ は前記した意味を有する〕

で示される $N$ 、 $N$ -ジ置換カルバミン酸(III)の  
-C-OH(以下(チオ)カルボキシル基という)  
||  
X

における反応性誘導体とを反応させるか、また

は6-アミノペニシラン酸(IV)またはその誘導体と、一般式

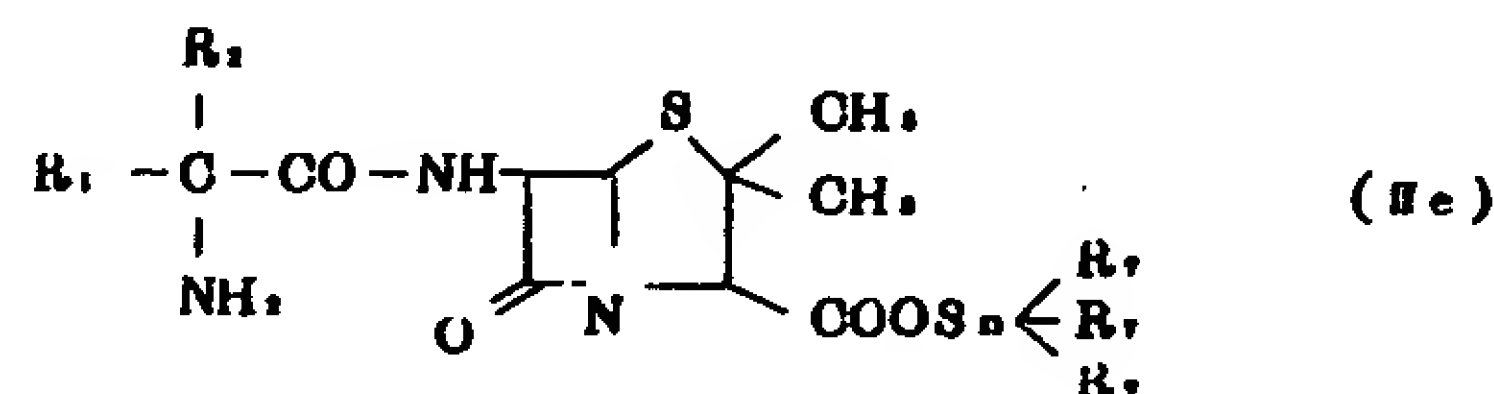
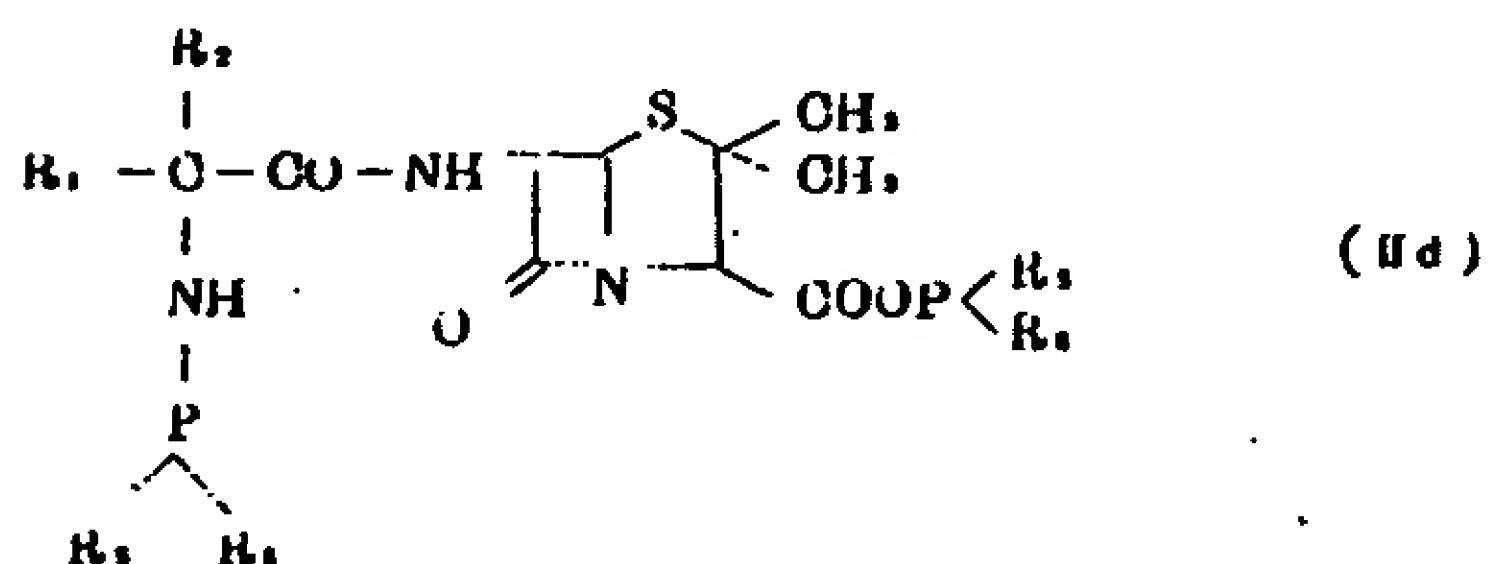
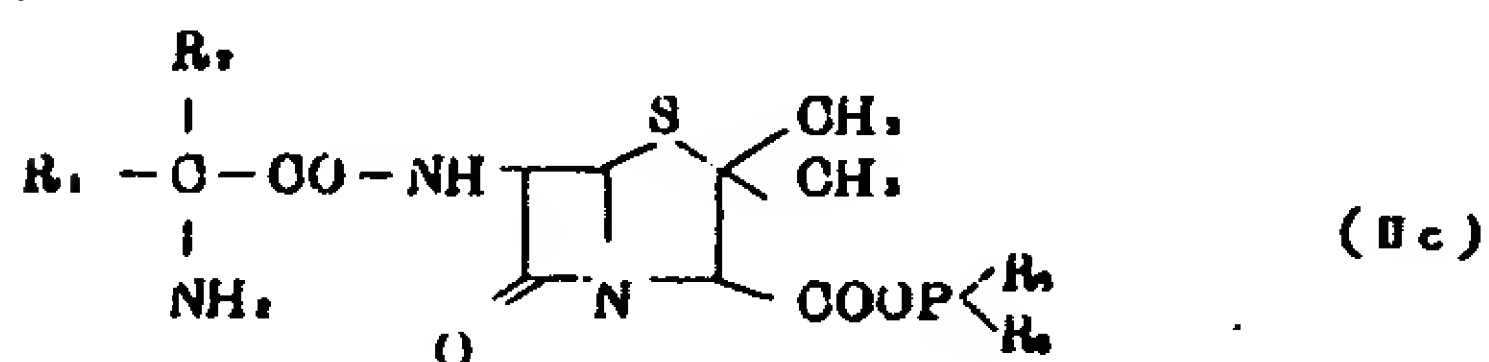
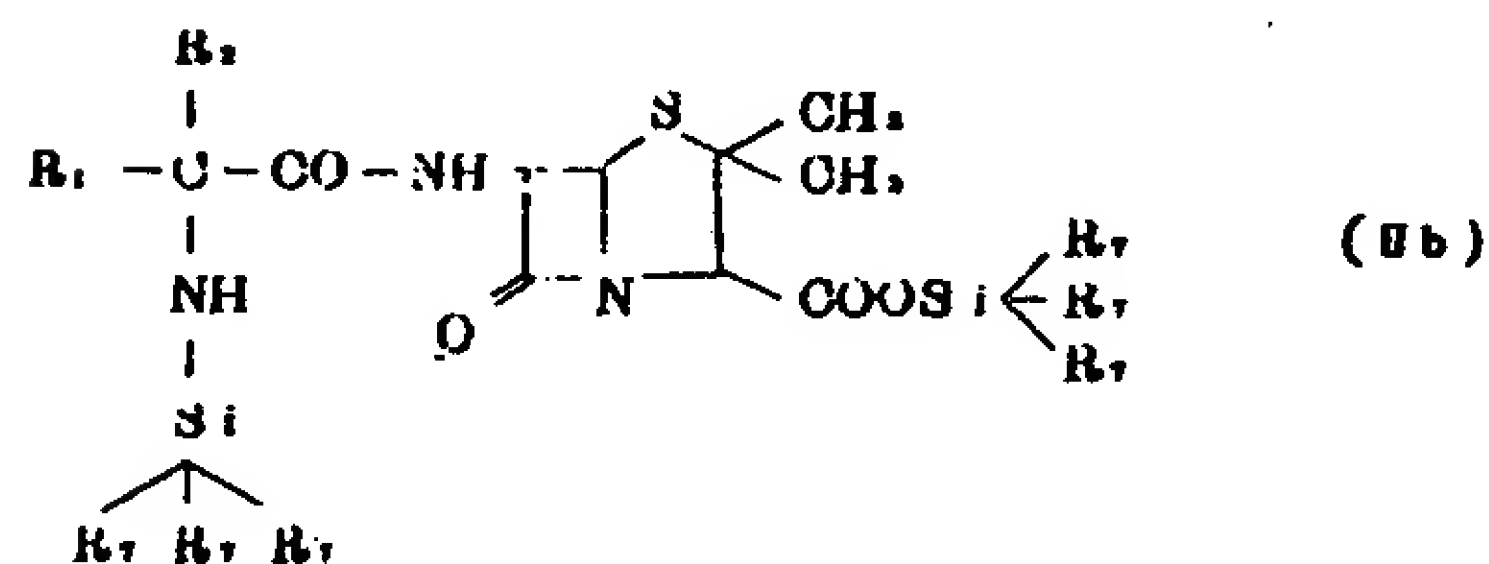
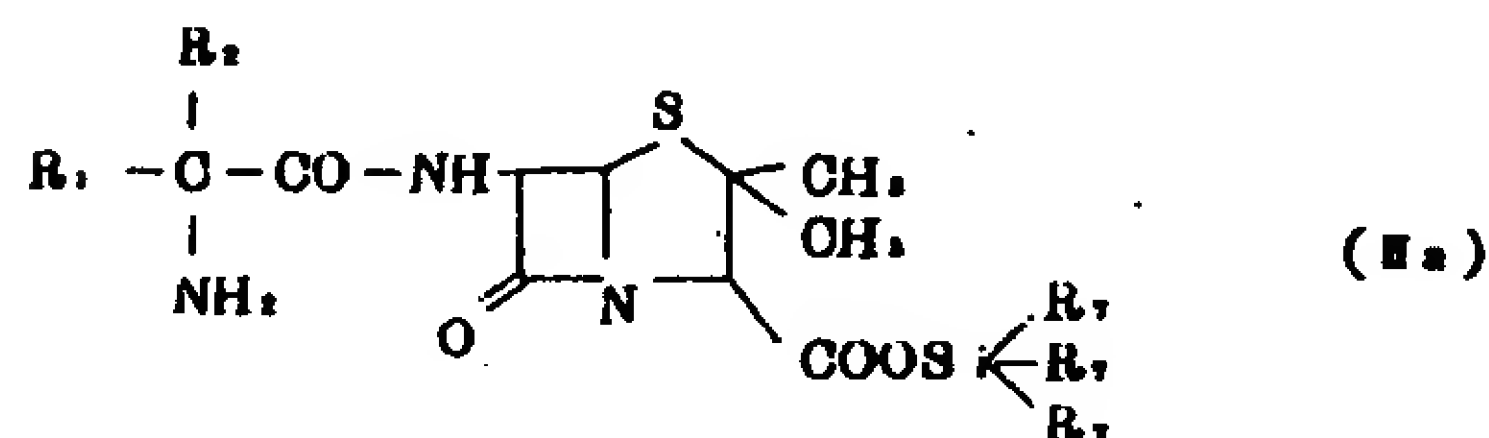


〔式中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $X$ 、 $Y$ は前記した意味を有する〕

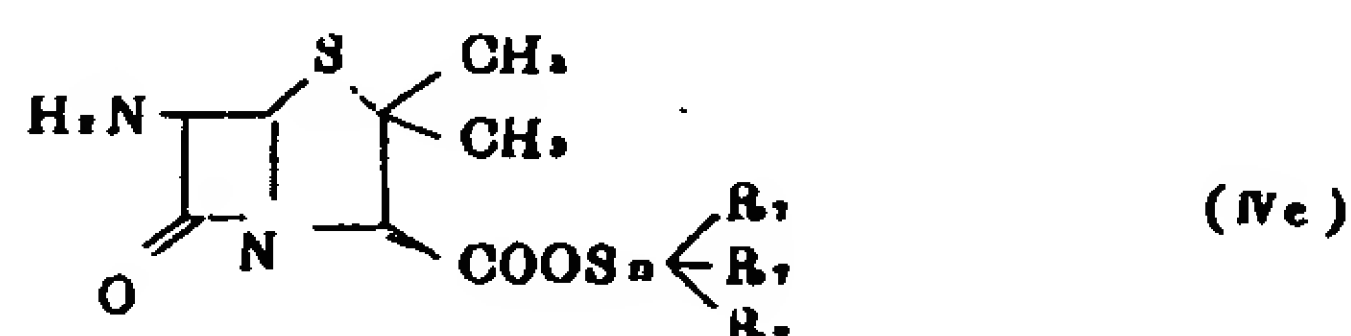
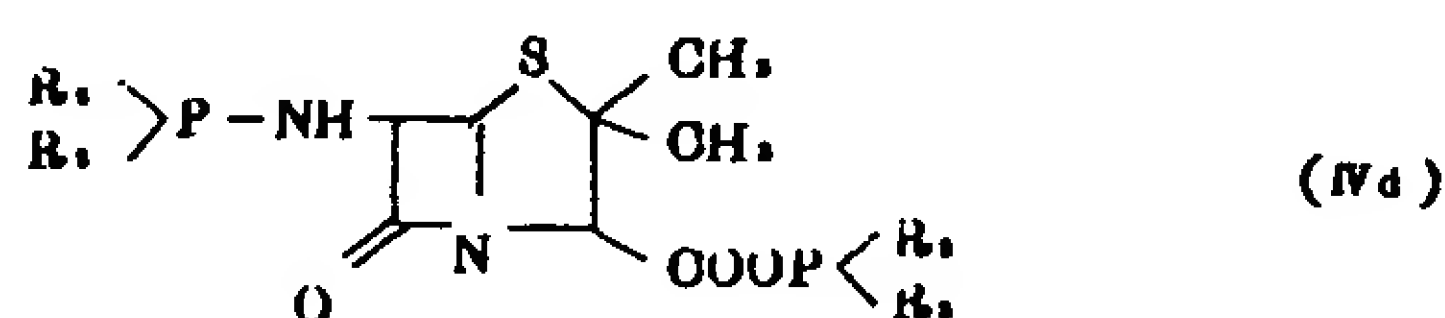
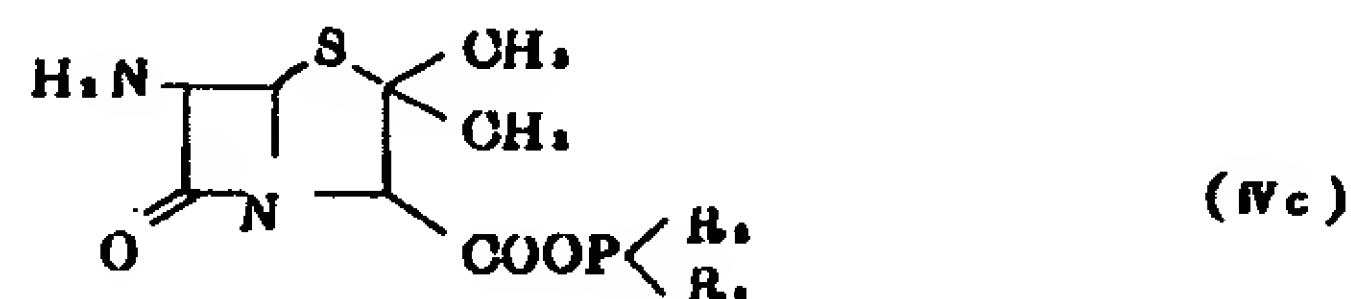
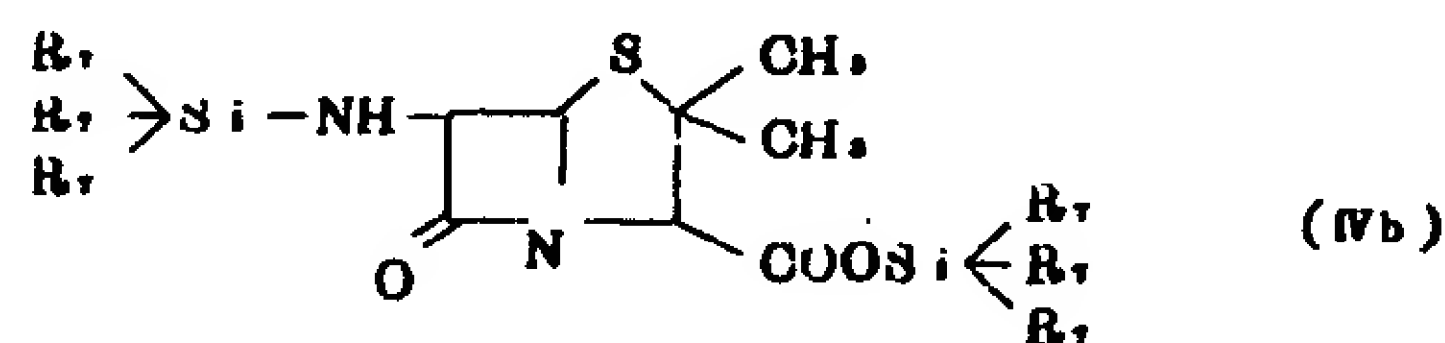
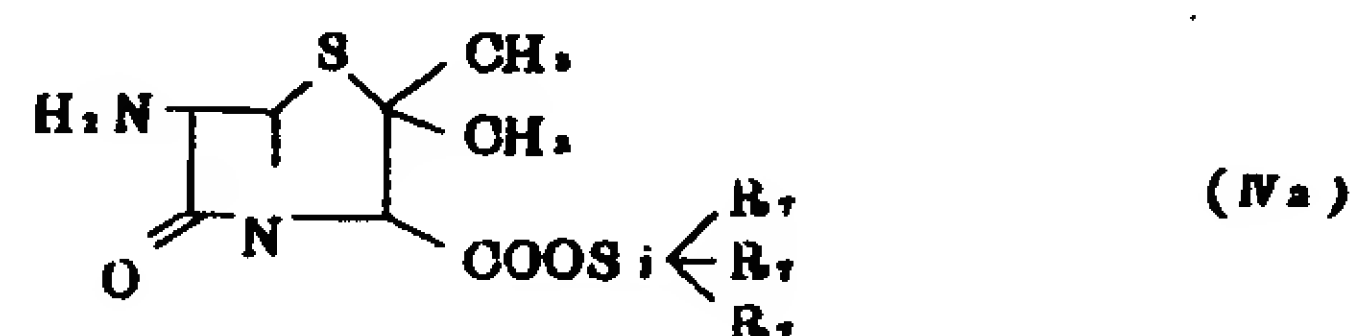
で示されるカルボン酸(V)またはそのカルボキシル基における反応性誘導体とを反応せしめる。

これらのペニシリン類(II)は光学異性体を有し、D体、L体またはラセミ体のいずれも使用することができる。また(II)の化合物または

(IV)の誘導体としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩との塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、 $N$ -メチルピペリジン、 $N$ -メチルモルホリン等の有機含窒素塩基との塩、または一般式



で示される(II)の誘導体および一般式





で示される (IV) の誘導体があげられる。

[ 式中  $R_1$  はそれぞれ同一または異なつてアルキル基またはアルキルオキシ基を、 $R_2$  はそれぞれ同一か異なつてアルキル基、アルキルオキシ基を、または2個の  $R_1$  が隣接する隣原子と共に環を形成したものを表わす。]

ここで (IIa) ~ (IIc) で示される誘導体は (II) の反応性誘導体と反応したのち、また (IVa) ~ (IVc) で示される誘導体は (V) または (V) のカルボキシル基における反応性誘導体と反応したのち、それぞれ水またはアルコール類で加溶媒分解することにより容易に保護基が脱離して (I) の新規ベニシリン類とすることができる。

さらに (II) または (IV) の誘導体の例として、(II) または (IV) のエステル類のうちで、(II) の反応性誘導体または (V) あるいは (V) のカルボキシル基における反応性誘導体と反応させた後、接触還元、化学的還元またはその他の緩和な条件下で脱離し得るエステル類；例えばトルエンスルホニルエチルエステル、ベンジルエステル、

p-ニトロベンジルエステル、フェナシルエステル、ジフェニルメチルエステル、トリチルエステル、1-ブチルエステル、ベンゾイルオキシメチルエステル、アルカノイルオキシメチルエステル、3, 5-di(1-ブチル)-4-ヒドロキシベンジルエステル、トリクロルエチルエステルなど、あるいは生体内において酵素により容易に遊離の形に変換し得る (II) または (IV) のエステル体；例えばメトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、フタリドエステル、インダニルエステル等があげられる。

式 (II) の (チオ) カルボキシル基に反応性誘導体としては、酸ハライド、酸アジド、酸シアニド、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等があげられるが特に酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライドまたはトリクロルメチルエステル等の活性エステルが好ましい。

また (II) の酸ハライドまたはトリクロルメチルエステル等は、たとえば一般式



[ 式中 A, Q, Y は前記した意味を有する ]  
で示される化合物にホスゲン、チオホスゲン、クロルギ酸トリクロルメチルエステル等を用いることによつて合成することができる。一方一般式 (V) で示されるカルボン酸は、たとえば次のようにして合成される。すなわち、反応に不活性な溶媒中、脱酸剤の存在下に一般式



[  $R_1, R_2$  は前記の意味を有する ]

で示される  $\alpha$ -アミノ酸 (D 体、L 体またはラセミ体のいずれも使用することができる) のアルカリ金属、アルカリ土類金属、有機含窒素塩基と一般式 (II) で示される N, N-ジ置換カルバミン酸の (チオ) カルボキシル基における反応性誘導体を反応させることによつて得られる。

また式 (V) の化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、有機または無機酸との混合酸無水物、活性酸アミド、酸アジド、酸シアニド、活性エステル等があげられるが、特に酸塩化物、混合酸無水物、活性酸アミドが好ましい。混合酸無水物としては、例えば置換酢酸、アルキル炭酸、アリール炭酸、アルアルキル炭酸との混合酸無水物があげられる。活性エステルとしては、例えばシアノメチルエステル、置換フェニルエステル、置換ベンジルエステル、置換チエニルエステル、N-オキシコハク酸イミドエステル等があげられる。また活性酸アミドとしては例えば N-アシルサツカリン、N-アシルイミダゾール、N-アシルベンゾイルアミド、N, N-ジシクロヘキシル-N-アシル尿素、N-アシルスルホンアミド等があげられる。

また (V) を遊離酸 (もしくはその塩) の状態で使用する際は、たとえば N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル

-N'-モルホリノエチルカルボジイミド, N, N'-ジエチルカルボジイミド, N, N'-カルボニル(2-メチルイミダゾール), 亜リン酸トリアルキルエステル, ポリリン酸エチルエステル, オキシ塩化リン, 三塩化リン, オキサリクロライドのごとき脱水剤の存在下に行なりことができる。

次に本発明の実施態様を説明する。

本発明によれば(II)またはその誘導体, もしくは(IV)またはその誘導体を, 反応に不活性な溶媒例えば水, アセトン, テトラヒドロフラン, ジオキサソ, アセトニトリル, ジメチルホルムアミド, メタノール, エタノール, メトキシエタノール, ジエチルエーテル, イソプロピルエーテル, ベンゼン, トルエン, 塩化メチレン, クロロホルム, 酢酸エチル, メチルイソブチルケトン等の1種または2種以上の混合溶媒に溶解もしくは懸濁し, これに(II)の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体もしくは(V)またはそのカルボキシル基における反応性誘導

体を塩基の存在下または不存在下に反応させる。反応剤として(V)を用いる場合は, 通常前記した脱水縮合剤の存在下に行なり。本反応温度は一般に-50~80℃, 好ましくは-40~20℃で反応時間は一般に10分~3時間で充分である。

しかし, これらの条件はこれに限定されるのではなくて, 反応試剤の種類によつて適宜選択しうる。ここで用いられる塩基としては水酸化アルカリ, 炭酸水素アルカリ, 炭酸アルカリ, または酢酸アルカリ等の無機塩基, またはトリメチルアミン, トリエチルアミン, トリブチルアミン, ピリジン, N-メチルピペリジン, N-メチルモルホリン, ルチジン, コリジン等の3級アミンあるいは立体障害のためにアシル化困難な第2級アミン; 例えばジシクロヘキシルアミン等の有機含窒素塩基があげられる。

反応生成物は常法により分離採取して(I)またはそのエステル体として単離することができる。これらは純粋な結晶として得られるので,

そのまま医療用として使用し得る非毒性の塩とすることもできる。また(I)のエステル類のうち生体内において酵素により容易に遊離の形に変換され得るものはそのまま医療用として使用でき, その他の(I)のエステル類については接触還元, 化学的還元またはその他の緩和な条件下に処理することにより(I)とすることができる。

(I)の非毒性塩類としてはナトリウム, カリウム等のアルカリ金属塩; カルシウム, マグネシウム等のアルカリ土類金属塩; アンモニウム塩; トリエチルアミン, プロカイン, ジベンジルアミン, N-ベンジル-N-フェネチルアミン, 1-エフェナミン, N, N-ジベンジルエチレンジアミン等の有機含窒素塩基との塩のような従来ペニシリン系またはセファロスポリン系化合物に使用されてきた非毒性塩類があげられる。

かくして得られる(I)およびその非毒性塩またはそのエステル類はグラム陽性菌ならびにグ

ラム陰性菌ばかりで細菌ならびに変形菌に対しても広範囲な抗菌スペクトルを有し, 人ならびに動物の疫病に対する治療薬として有効である。

本発明の化合物は, 経口投与によるかまたは非経口的投与により有効に吸収される。後者の場合には, これらの化合物は適当な溶剤, たとえば, 殺菌水, 生理的食塩水, ぶどう糖溶液または常用の静脈内注射用液体または電解質溶液に溶かして投与することができる。

本発明の化合物は, 他のセファロスポリンと同様に100~500mg用量で処方され投与される。1日の用量は0.2~5gの範囲でよく, 分けて投与することもでき, 患者の年齢, 体重ならびに治療する感染状態による。

以下の実施例は本発明を詳述するものであるが, 本発明はこれら実施例の範囲に限定されるものではない。

#### 実施例1

(1) 3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミ

ダゾリジン0.9 gをN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド1.7 gおよび無水アセトニトリル10 mlと混合し, 1時間加熱攪流させる。減圧下に溶媒と残存するN-トリメチルシリルアセトアミド(60°C/15 mm Hg)を留去する。淡黄色の残留物に無水ジオキサン30 mlを加え溶解し, 10~15°Cに冷却した後ホスゲン800 mgを加え, 2時間室温で反応させる。減圧下に溶媒を留去すると, 淡黄色の3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライドの固体1.3 gを得る。

IR(KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1740~1690

(2) D(-)- $\alpha$ -アミノベンジルベニシリン2.0 gを80%含水テトラヒドロフラン30 mlに懸濁し, 攪拌しながらトリエチルアミンを滴下してpHを8~8.5に調節する。この溶液を0°Cに冷却し, 3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド1.2 gを添加する。その間トリエチルアミンを滴下して反応溶液のpHを7.5~8.0に保つ。同

温度で30分間更に5~10°Cに昇温し, トリエチルアミンを加えてpHを7.5~8.0に保ちながら, 1時間反応させる。反応後減圧下にテトラヒドロフランを留去し, 残留物に水20 mlを加え溶解し, 氷冷下; 希塩酸を加えて; pHを1.5に調整し, 析出する結晶を回収する。得られた結晶を水洗後乾燥し, アセトン100 mlに溶解し, 氷冷下に2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩0.85 gを含むアセトン20 ml溶液を滴下し, 析出する白色結晶を回収し乾燥すれば融点150°Cを示すD(-)- $\alpha$ -(3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリンのナトリウム塩1.9 gを得る。

元素分析: 計算値: C 50.6 H 5.0 N 14.1 S 6.4

実測値: C 51.1 H 5.2 N 13.7 S 6.1

本化合物のMIO(最小発育阻止濃度)は次の通りである。(以下余白)

イー・コリ	3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
シュードモナス・エルギノーザ	12.5
プロテウス・ブルガリス	3.2
クレブシエラ・ニューモニア	6.3
スタフィロコッカス・オーレウス	0.4

#### 実施例2

(1) D(-)- $\alpha$ -フェニルグリシン2 gをヘキサメチルジシラザン6.4 gに懸濁し6時間加熱攪流する。減圧下に残存するヘキサメチルジシラザンを留去し残在物を塩化メチレン20 mlに溶解しジメチルアニリン1.9 gを加え, 次いで3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド2.7 gを5~10°Cで加えそのまま昇温し室温で3時間反応させる。反応後, 反応液に水20 mlを加え, 攪拌下, 10%塩酸を加えてpH1.0に調整する。有機層を分取し, 十分水洗後, 減圧乾固すれば白色固体としてD(-)- $\alpha$ -(3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸1.7 gを得る。

元素分析: 計算値: C 56.3 H 9.0 N 15.2

実測値: C 55.8 H 8.7 N 15.8

(2) D(-)- $\alpha$ -(3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)フェニル酢酸0.9 gを無水アセトン15 mlに溶解し, トリエチルアミン0.3 gとN-メチルモルホリン10 mgを加え, -20~-15°Cに冷却し, クロル炭酸エチル0.4 gを含む無水アセトン5 ml溶液を5分間を要して滴下し, 同温度で90分間攪拌する。ついで6-アミノベニシリン酸のトリエチルアミン塩1 gを含む無水塩化メチレン15 ml溶液を-30~-40°Cで10分間を要して滴下する。ついで-30~-20°Cで60分; -20~-10°Cで30分, -10~0°Cで30分間攪拌反応させる。反応後減圧下に有機溶媒を留去する。残留物を水に溶解し氷冷下希塩酸を加えpHを1.5に調整し析出する結晶を回収する。得られた結晶を水洗後乾燥し, アセトン50 mlに溶解し氷冷下に2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩0.46 gを含む



アセトン10 ml 溶液を滴下し、析出する白色結晶を回収し、乾燥すれば融点153℃(分解)を示すD(-)-α-(3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルペニシリンのナトリウム塩1.1 gを得る。

元素分析：計算値：C 50.6 H 5.0 N 14.1 S 6.4

実測値：C 50.0 H 5.5 N 13.8 S 6.2

### 実施例 3

(1) 1-アセチルヒダントイン2.2 gをトリエチルアミン2.5 g及び乾燥ベンゼン15 mlと混合し、ベンゼン4 ml中のトリメチルクロルシラン2.7 gを攪拌しながら30分間にわたって室温で滴下した。次いで水分を排除しながらこの混合物を回流下で18時間煮沸させ、沈殿したトリエチルアミン塩酸塩を冷却下に分別し、乾燥ベンゼンで洗浄した。得られたベンゼン溶液を5℃にてベンゼン50 ml中のホスゲン1.7 gの溶液で処理し、5℃で一晩放置した。次いで溶媒を真空下で留去し、残渣を真空乾燥機で乾

燥した。このものをアセトン-ペンタン混合物から再結晶し、1-アセチル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド2.5 gを得る。

元素分析：計算値：C 35.2 H 2.4 N 13.7 O 17.4

実測値：C 36.2 H 2.7 N 13.5 O 16.8

(2) D(-)-α-アミノベンジルペニシリン1.8 gを80%水性テトラヒドロフラン14 mlに懸濁させ、20℃で攪拌しながら、透明な溶液を生じ、かつpHが7.5になるようにトリエチルアミン0.6 mlを滴下した。この混合物を0℃に冷却し、1-アセチル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド1 gを30分間にわたって一部ずつ徐々に加え、同時にこの混合物を攪拌し、トリエチルアミンの同時添加によつてpH 7~8を保持した。その後更にpH 7~8を保持するためにトリエチルアミンを更に加える必要がなくなるまで室温で攪拌した。ここで水15 mlを加え、テトラヒドロフランを室温で真空留去し残った水溶液を酢

酸エチルで抽出し、新たな酢酸エチル25 mlでおおい、水で冷却しながら希塩酸によつてpH 1.5~2.0の酸性にした。有機相を分離し、水各5 mlで2回洗浄し、冷蔵庫中で無水MgSO<sub>4</sub>上にて1時間乾燥した。その後メタノールを含むエーテル中の2-エチルヘキサノールナトリウムの1モル溶液約4.5 mlを上記ペニシリン溶液に加えた。この混合物を、油状の濃度になるまで減圧濃縮し、はげしく振とうしながら十分な量のメタノールに溶解し、この溶液をはげしく攪拌しながら、メタノール10%を含むエーテル50 mlに速やかに滴下した。沈殿物を回収し、エーテルに懸濁させ、分別し、そして無水エーテルで洗浄した。真空乾燥器中にてP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上で乾燥した後、白色固体物質としてD(-)-α-(1-アセチル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミド)ベンジルペニシリンのナトリウム塩1.9 gを得た。

元素分析：計算値：C 48.9 H 4.3 N 13.0 S 5.9

実測値：C 49.3 H 4.5 N 13.8 S 5.6

本化合物のMICは次の通りである。

イー・コリ	6.3 $\mu$ g/ml
シュードモナス・エルギノーザ	50
プロテウス・ブリガリス	6.3
クレブシエラ・ニューモニア	12.5
スタフィロコッカス・オーレウス	0.8

### 実施例 4

(1) 3-フェニル-2,4-ジオキソイミダゾリジン0.9 gを無水クロロホルム30 ml中に懸濁し、これにトリエチルアミン0.6 gとトリメチルシリルクロライド0.9 gを加える。ついで室温で30分反応後、0~10℃に冷却し、これにホスゲン0.6 gを加え同温度で30分間反応させる。ついで減圧下に溶媒を留去し、残留物に無水テトラヒドロフラン20 mlを加えて溶解させ、不溶のトリエチルアミン塩酸塩を分別した後、溶媒を留去して3-フェニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾニジニルカルボニルクロライド1.1 gを得る。

元素分析：計算値：C 50.3 H 2.9 N 11.7 O 14.9

実測値：C 50.8 H 3.2 N 11.3 O 15.2

(2) D(-)- $\alpha$ -アミノベンジルベニシリン 2.1 g を 80% 含水テトラヒドロフラン 30 ml に懸濁し、これに攪拌しながらトリエチルアミンを滴下して pH を滴下して pH を 8.0~8.5 に調整する。この溶液を 0~10℃ に冷却し、これに 3-フェニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド 1.2 g を 15 分を要して添加する。その間トリエチルアミンを滴下して反応溶液の pH を 7.5~8.0 に保つ。さらに pH を 7.5~8.0 に保ちつつ同温度で 30 分間反応後、反応液に水 10 ml を加えた後、エーテル 20 ml を加えて洗浄、分液する。分取した水層に酢酸エチルエステル 30 ml を加え、氷冷下希塩酸を滴下して pH を 1.5 に調整した後、酢酸エチル層を分取し、水 10 ml で 2 回水洗する。得られた酢酸エチルエステル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をアセトン 30 ml に溶解し、これに氷冷

ミダゾリジニルカルボニルクロライド 0.6 g を含む塩化メチレン溶液 7 ml を滴下する。5~10℃ で 1 時間反応後、減圧下に溶媒を留去し残留物を 50 ml の水に溶解し、これに酢酸エチルエステル 50 ml を加え、ついで氷冷下希塩酸を加えて pH を 1.5 に調整する。有機層を分取し十分水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残留物をアセトンに溶解し、これに 2-エチルヘキサン酸ナトリウム塩 0.6 g を含むアセトン溶液 10 ml を加え、析出する結晶を回収し、アセトンで洗浄して 6-[D(-)- $\alpha$ -(3-アセチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)- $\rho$ -ヒドロキシフェニルアセトアミド]ベニシリン酸ナトリウム塩 1.0 g を得る。

#### 実施例 6

D(-)- $\alpha$ -アミノベンジルベニシリンビバロイルメチルエステルの塩酸塩 1.5 g を 80% 含水テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、これに 0~5℃ でトリエチルアミンを加えて pH

を 8.0~8.5 に調整する。ついでこの溶液に 3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド 0.55 g を含むテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 10 分を要して滴下反応させる。この間トリエチルアミンを滴下して反応液の pH を 7.5~8.0 に保つ。さらに pH を 7.5~8.0 に保ちつつ 30 分間反応させる。反応終了後、減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残留物に水 30 ml と酢酸エチルエステル 40 ml を加えて溶解し、氷冷下希塩酸を加えて pH を 1.5 に調整する。ついで有機層を分取し水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶をエーテルで洗浄して D(-)- $\alpha$ -(3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリンビバロイルオキシメチルエステル 1.2 g を得る。

元素分析：計算値：C 54.3 H 4.4 N 12.2 S 5.6

実測値：C 53.8 H 4.8 N 11.8 S 5.2

本化合物の MIC は次の通りである。

イー・コリ	6.3 $\gamma$ /ml
シュードモナス・エルギノーザ	50
プロテウス・ブルガリス	12.5
クレブシエラ・ニューモニエ	12.5
スタフィロコッカス・オーレウス	0.8

#### 実施例 5

6-[D(-)- $\alpha$ -アミノ- $\rho$ -ヒドロキシフェニルアセトアミド]ベニシリン酸 1.3 g を塩化メチレン 20 ml に懸濁し、ついでトリエチルアミン 0.72 g を加えて溶解し、これに 0~5℃ で 3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イ

ミダゾリジニルカルボニルクロライド 0.6 g を含む塩化メチレン溶液 7 ml を滴下する。5~10℃ で 1 時間反応後、減圧下に溶媒を留去し残留物を 50 ml の水に溶解し、これに酢酸エチルエステル 50 ml を加え、ついで氷冷下希塩酸を加えて pH を 1.5 に調整する。有機層を分取し十分水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残留物をアセトンに溶解し、これに 2-エチルヘキサン酸ナトリウム塩 0.6 g を含むアセトン溶液 10 ml を加え、析出する結晶を回収し、アセトンで洗浄して 6-[D(-)- $\alpha$ -(3-アセチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)- $\rho$ -ヒドロキシフェニルアセトアミド]ベニシリン酸ナトリウム塩 1.0 g を得る。

#### 実施例 7

D(-)- $\alpha$ -アミノベンジルベニシリンの 3 水和物を 40 ml の水に懸濁し、酢酸エチルエ

ステル 20 ml を加えたのち 2 ㇵに冷却する。ついで炭酸カリウム 1.37 g を添加し、2 ~ 3 ㇵで 2 分間攪拌後同温度で 10 分間を要して 3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロリド 1.7 g を加え、さらに同温度で 15 分間反応させる。反応後微量の不溶物を浮別、浮液に酢酸エチルエステル 80 ml を加え、20 ~ 22 C で 2 N-塩酸 5 ml を 5 分間を要して滴下し、同温度で 5 時間攪拌する。析出する結晶を浮取し 4 ml の水で 2 回、さらに 4 ml のイソプロパノールで 2 回洗浄後乾燥して D (-)-α-(3-メチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルペニシリン 2.8 g を得る。

## 実施例 8

実施例 1-(2)と同様に次に示す 0.008 モルの各化合物、

3-メチルスルホニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,  
1-メチルスルホニル-2, 4-ジオキソ-

1-(5-ニトロフルフリリデン)アミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-メチルアミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-メチルアミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-メトキシカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-メトキシカルボニル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-アミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-ジメチルアミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-ベンゾイル-2, 4, 5-トリオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,  
5-フェニル-5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-メチル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-アセチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-フェニルスルホニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-フェニルスルホニル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-ベンゾイル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-メチルアミノスルホニル-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

2-チオキソ-4-オキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-イソプロピルオキシカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-ピロリジル-N-カルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-ピベリジル-N-カルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-フェニルアミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-フェニルアミノカルボニル-2, 4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-フェノキシカルボニル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-フロイル-2, 4-ジオキソ-1-イミ  
ダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-ホルミル-2, 4-ジオキソ-1-イミ  
ダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-メチルスルホニルアミノカルボニル-2  
, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボ  
ニルクロライド,

3-チエニルスルホニル-2, 4-ジオキソ  
-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-n-オクチル-2, 4-ジオキソ-1-  
イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

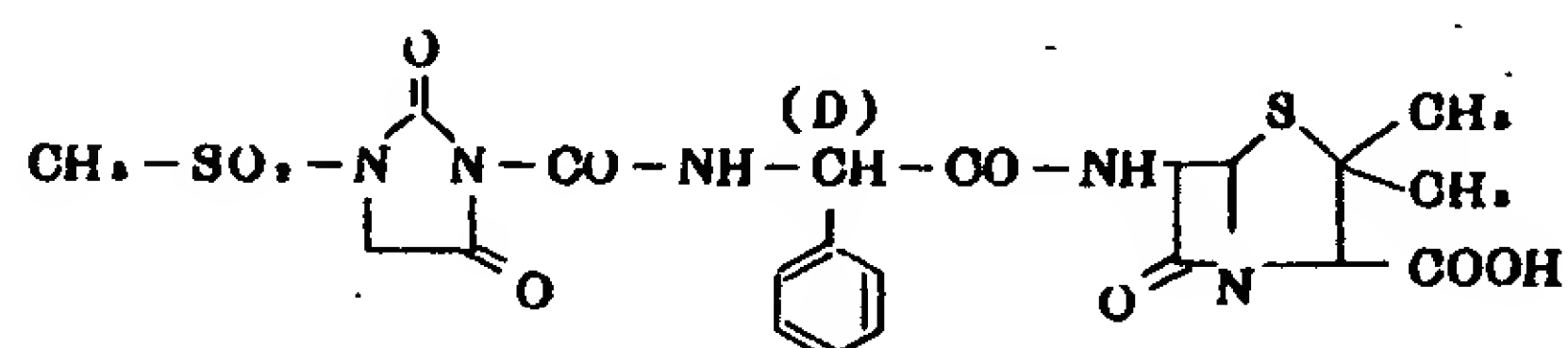
1-n-オクチル-2, 4-ジオキソ-3-  
イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-フェニル-5-ベンジル-2, 4-ジオ  
キソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロラ  
イド,

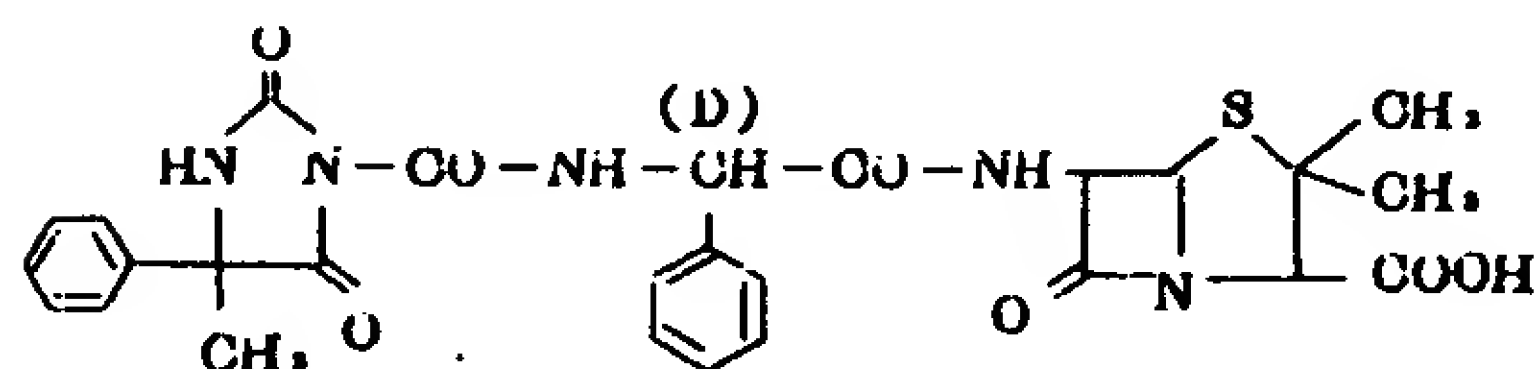
3-フェニル-2-チオキソ-4-オキソ-  
1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-クロルエチル-2, 4-ジオキソ-1-  
イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

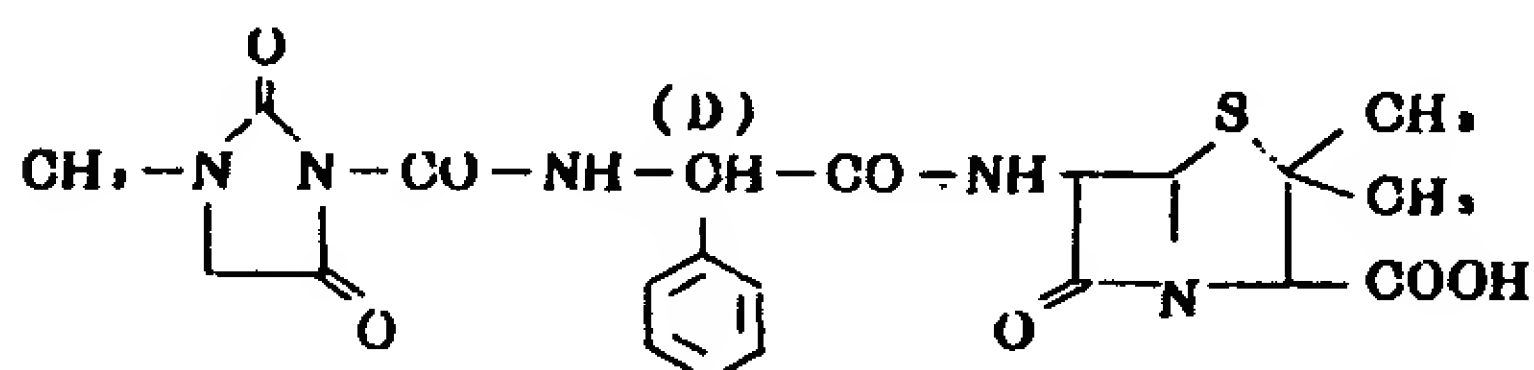
D-α-(1-メチルスルホニル-2, 4-  
ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルア  
ミノ)ベンジルペニシリン



D-α-(5-フェニル-2, 4-ジオキソ  
-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ペ  
ンジルペニシリン



D-α-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-  
3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ペ  
ンジルペニシリン



1-クロルエチル-2, 4-ジオキソ-1-  
イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

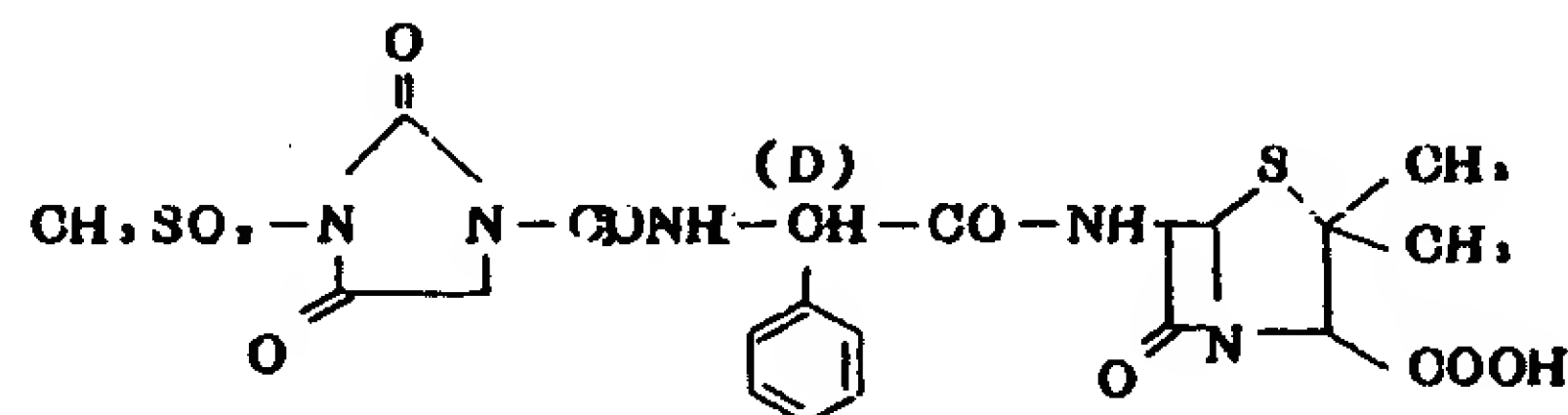
3-アリル-2, 4-ジオキソ-1-イミダ  
ゾリジニルカルボニルクロライド,

1-アリル-2, 4-ジオキソ-3-イミダ  
ゾリジニルカルボニルクロライド,

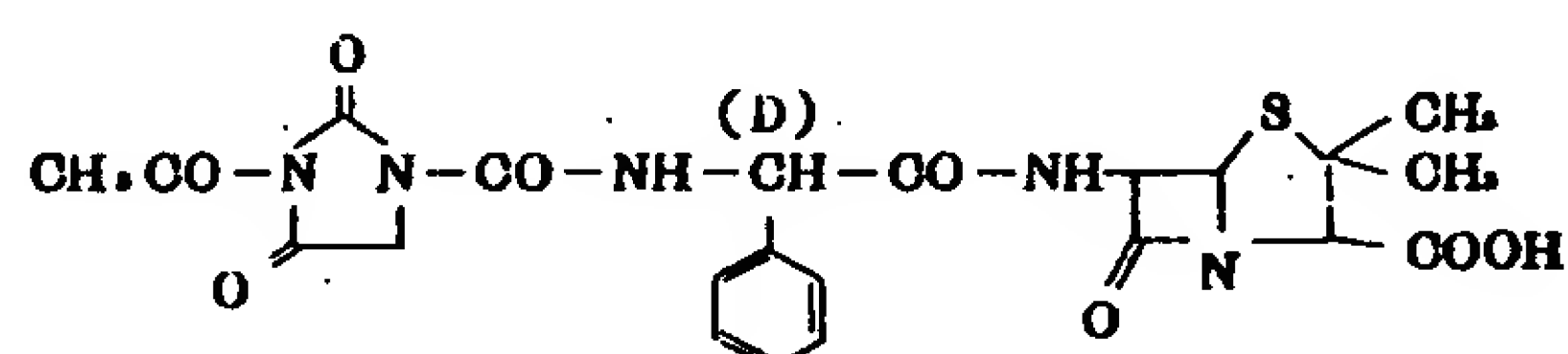
3-アセチル-2-チオキソ-4-オキソ-  
1-イミダゾリジニルチオカルボニルクロラ  
イド,

をそれぞれ 0.006 モルの D(-)-α-アミノ  
ベンジルペニシリンと反応させた場合、前記の  
化合物の順序に対応する次の化合物がそのナト  
リウム塩の形態で得られる。

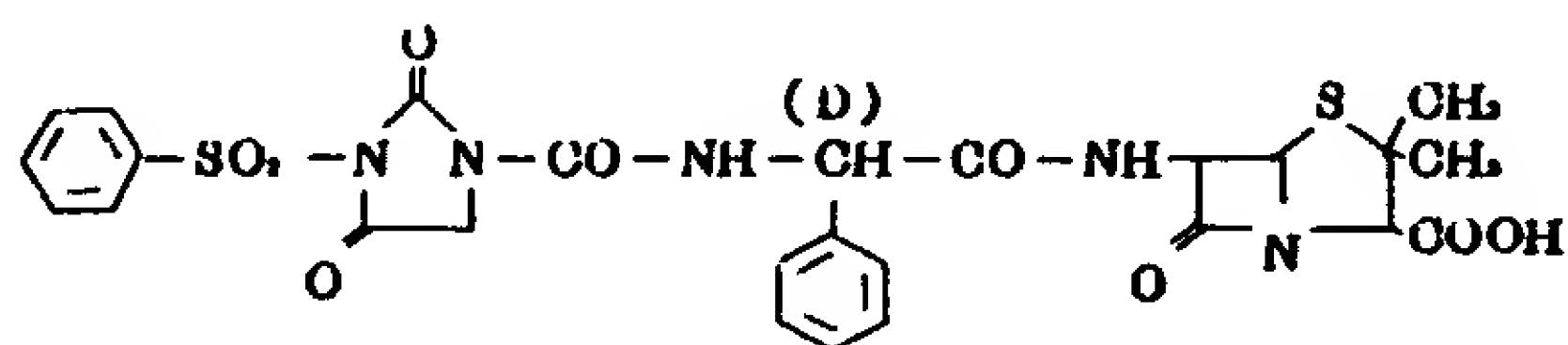
D-α-(3-メチルスルホニル-2, 4-  
ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルア  
ミノ)ベンジルペニシリン



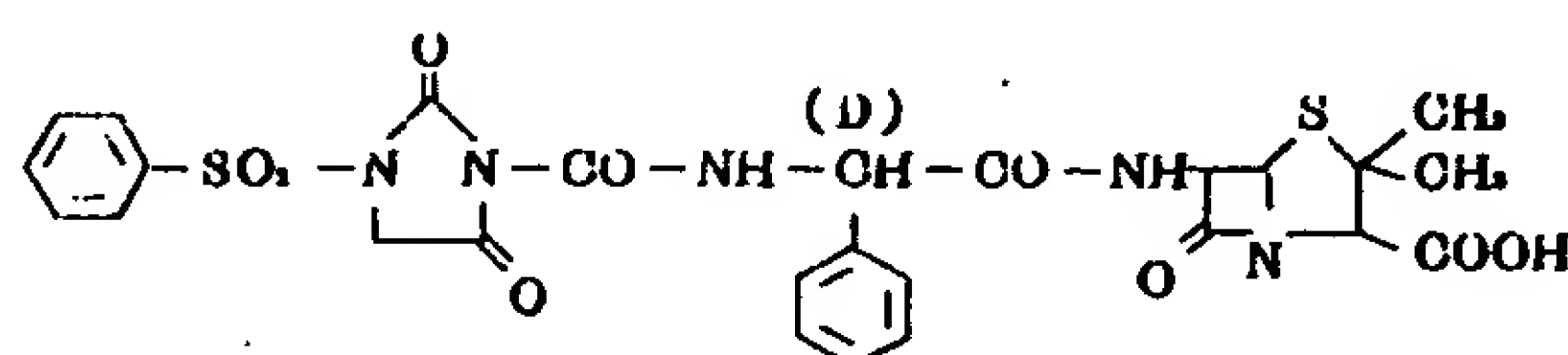
D-α-(3-アセチル-2, 4-ジオキソ  
-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ペ  
ンジルペニシリン



D-α-(3-フェニルスルホニル-2, 4-  
ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニル  
アミノ)ベンジルペニシリン

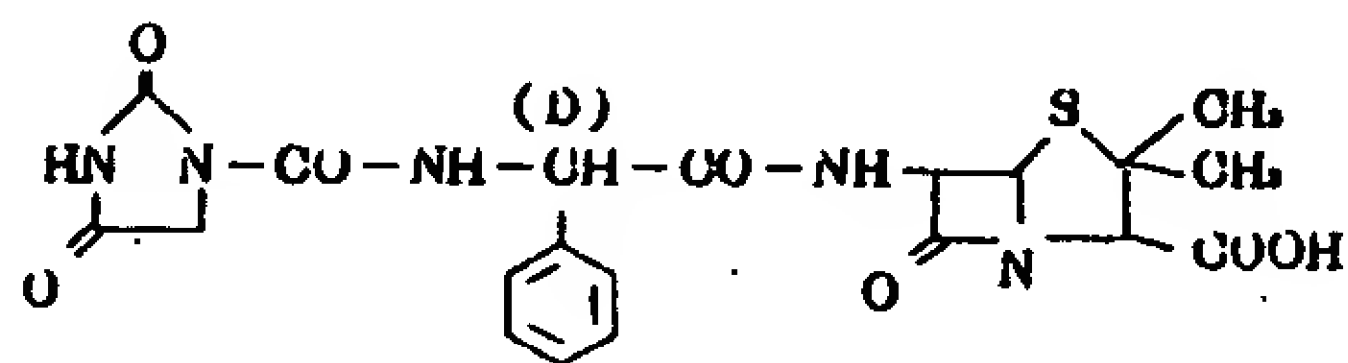


D-α-(1-フェニルスルホニル-2, 4-  
ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニル  
アミノ)ベンジルペニシリン

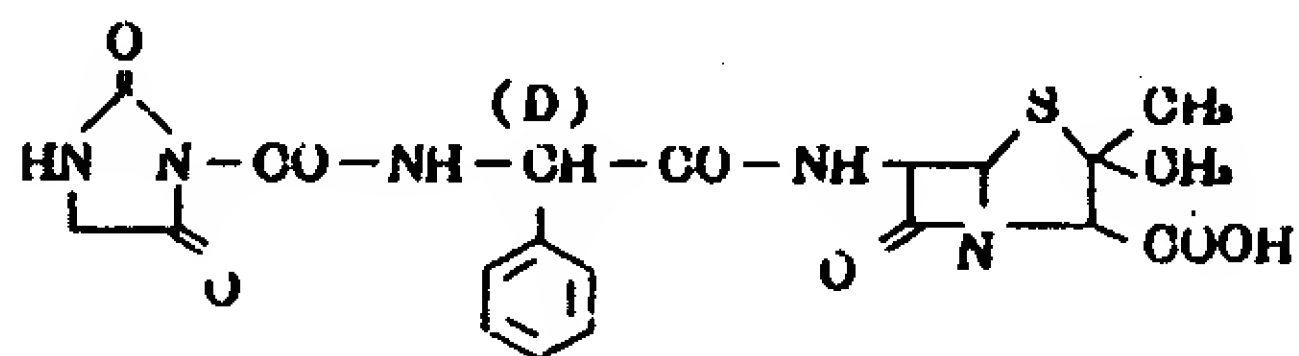




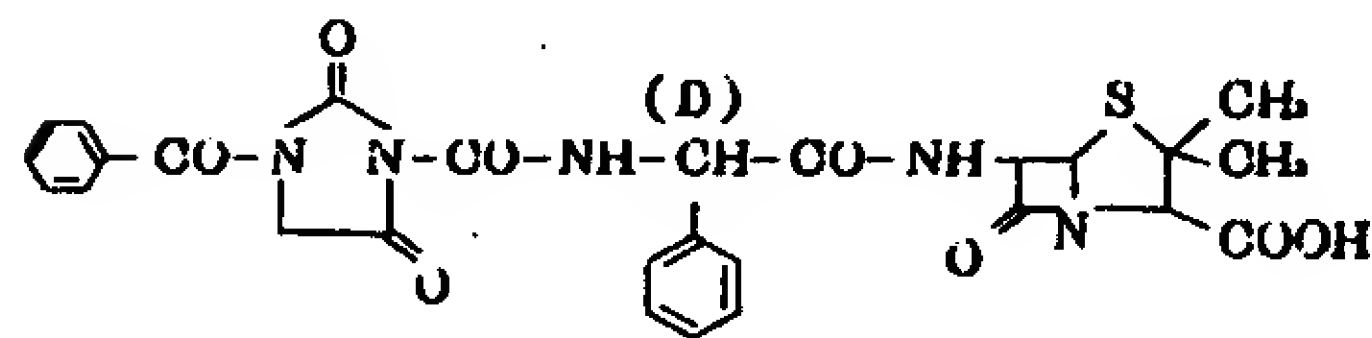
D-α-(2,4-ジオキソ-1-イミダゾ  
リジニルカルボニルアミノ)ベンジルペニシリ  
ン



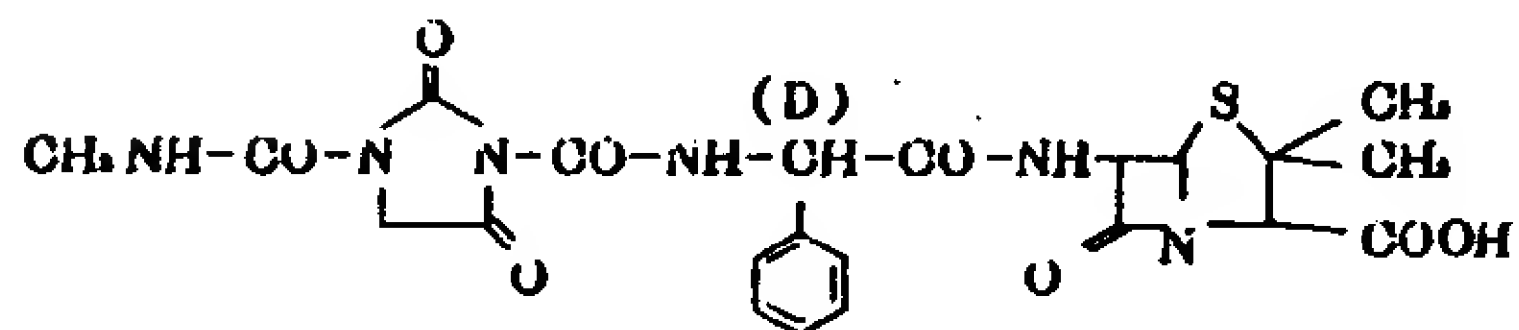
D-α-(2,4-ジオキソ-3-イミダゾ  
リジニルカルボニルアミノ)ベンジルペニシリ  
ン



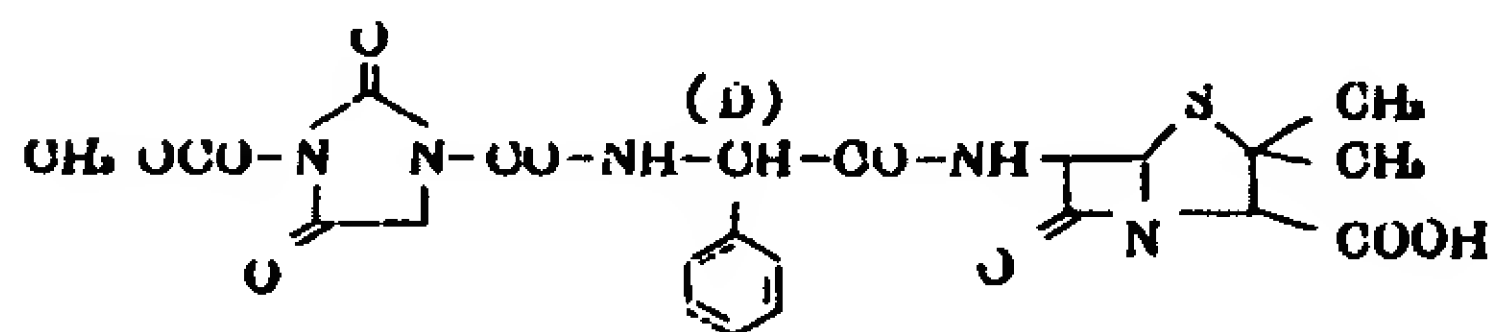
D-α-(1-ベンゾイル-2,4-ジオキ  
ソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)  
ベンジルペニシリ



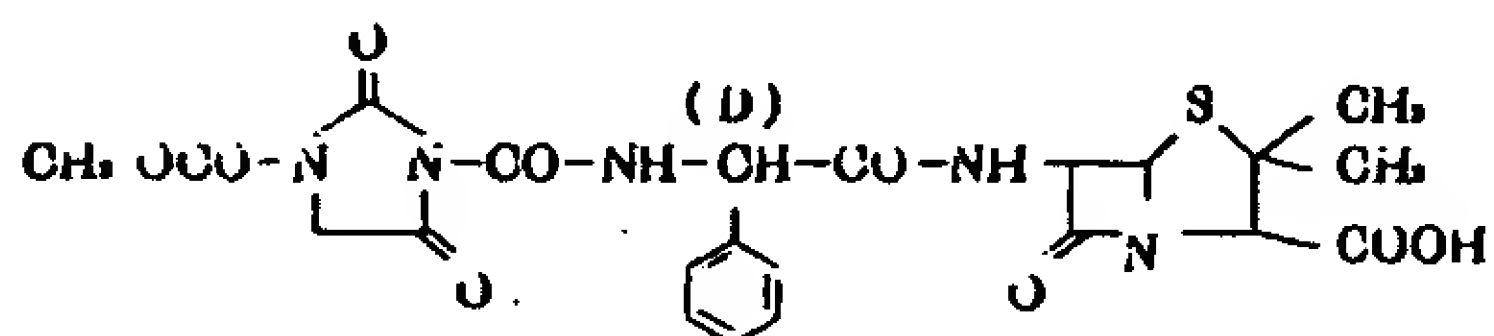
D-α-(1-メチルアミノカルボニル-2,  
4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニ  
ルアミノ)ベンジルペニシリ



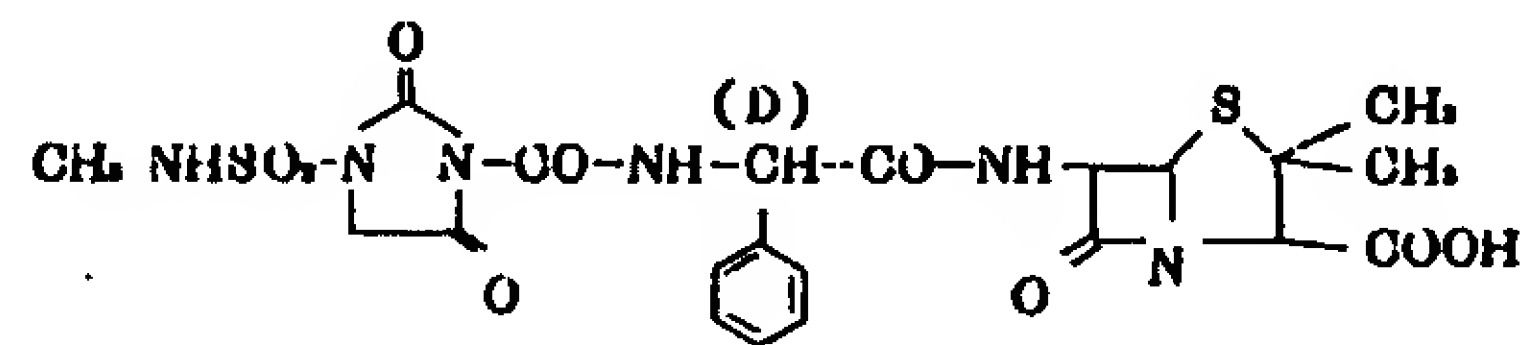
D-α-(3-メトキシカルボニル-2,  
4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニ  
ルアミノ)ベンジルペニシリ



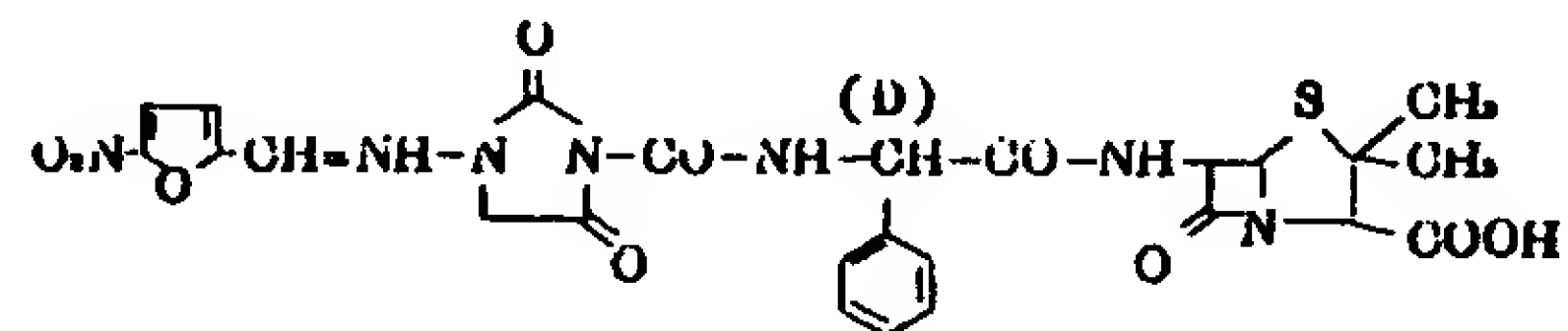
D-α-(1-メトキシカルボニル-2,  
4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニ  
ルアミノ)ベンジルペニシリ



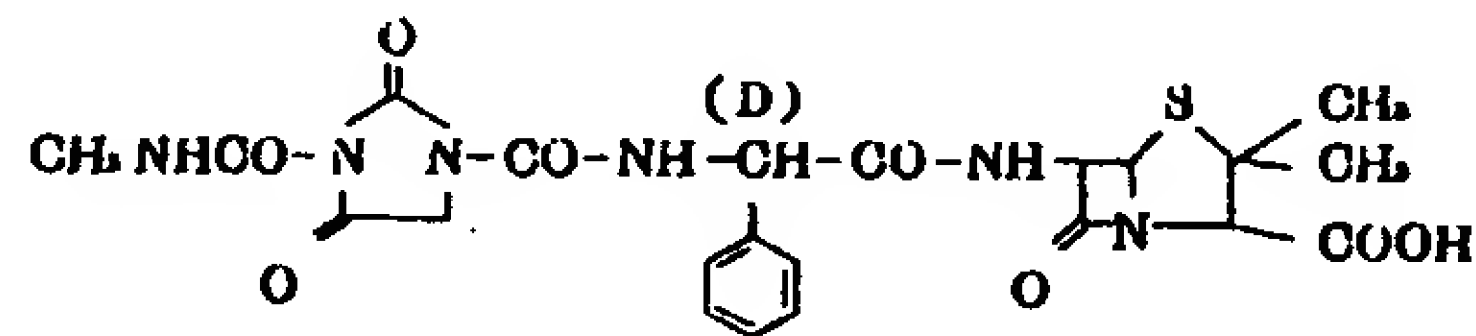
D-α-(1-メチルアミノスルホニル-3  
-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジ  
ルペニシリ



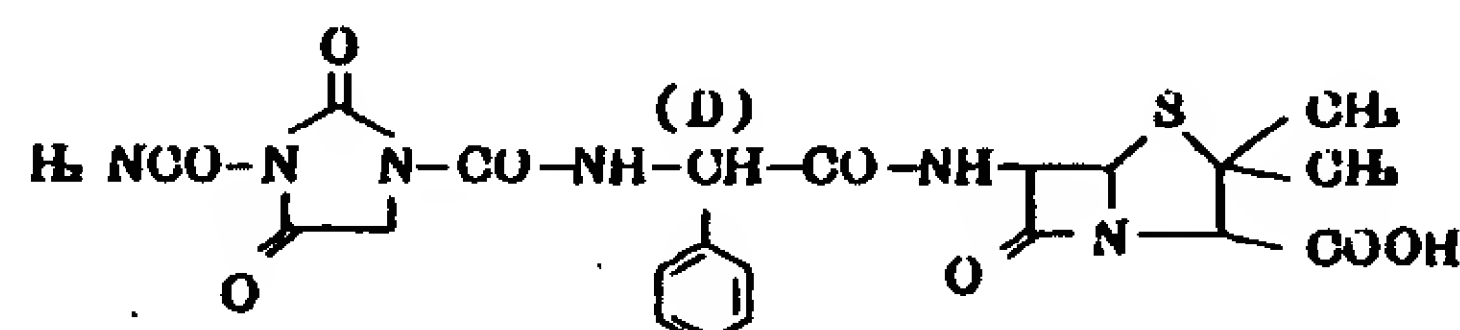
D-α-[1-(5-ニトロフルフリリデン)  
アミノカルボニル-2,4-ジオキソ-3-イ  
ミダゾリジニルカルボニルアミノ]ベンジルペ  
ニシリ



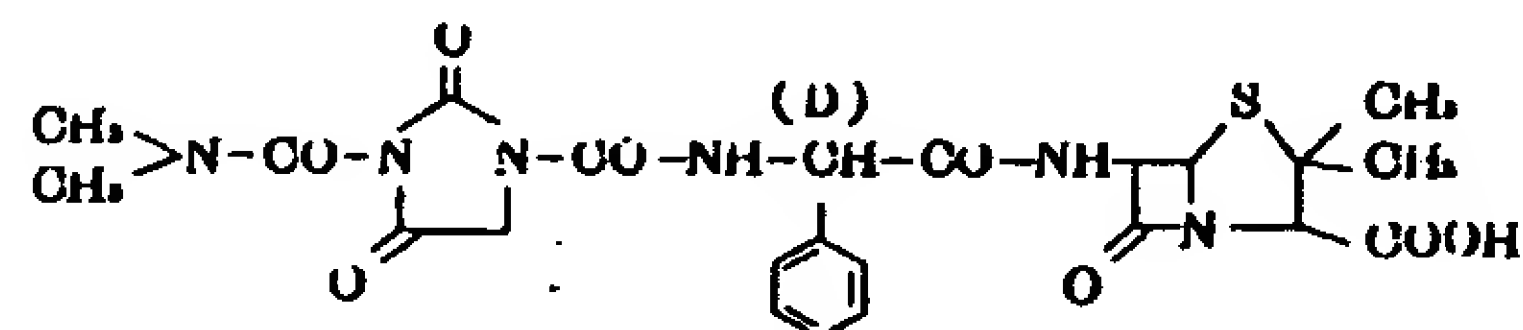
D-α-(3-メチルアミノカルボニル-2,  
4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニ  
ルアミノ)ベンジルペニシリ



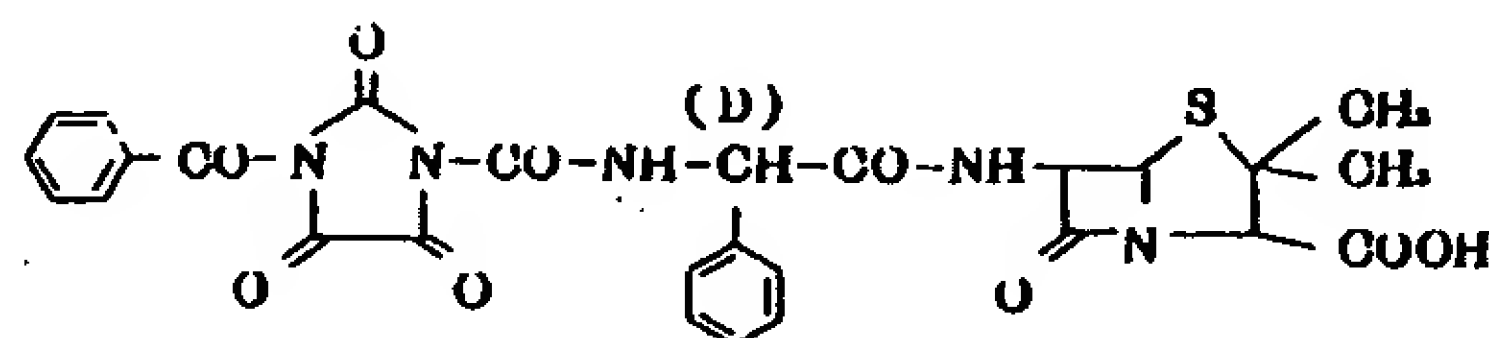
D-α-(3-アミノカルボニル-2,4-  
ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルア  
ミノ)ベンジルペニシリ



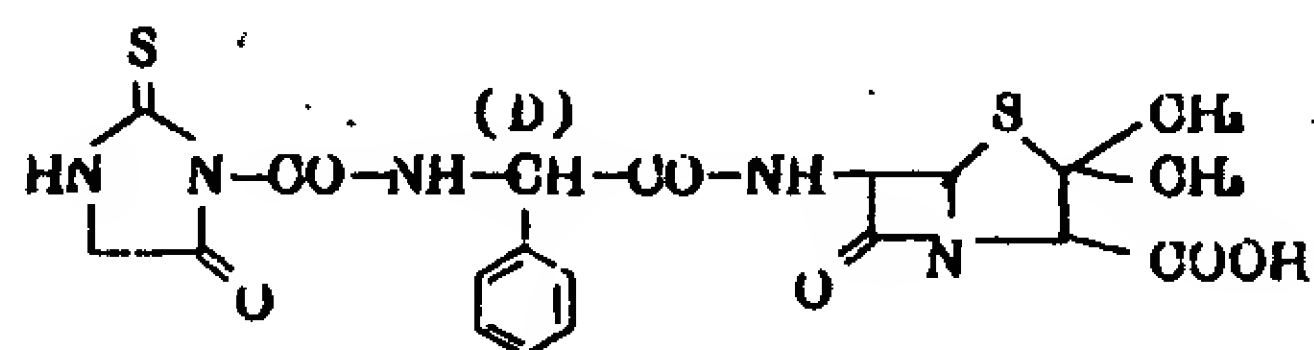
D-α-(3-ジメチルアミノカルボニル-  
2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカル  
ボニルアミノ)ベンジルペニシリ



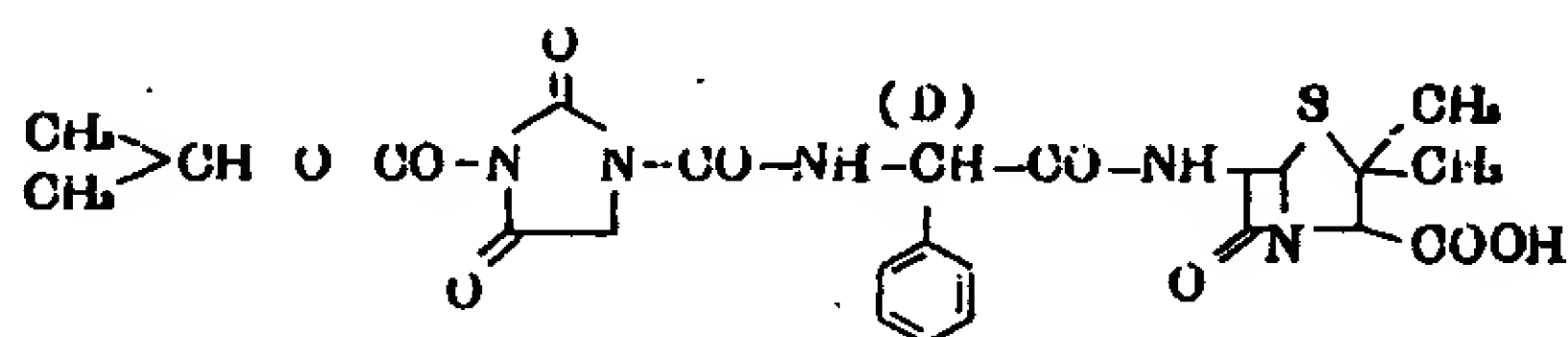
D-α-(3-ベンゾイル-2,4,5-ト  
リオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルア  
ミノ)ベンジルペニシリ



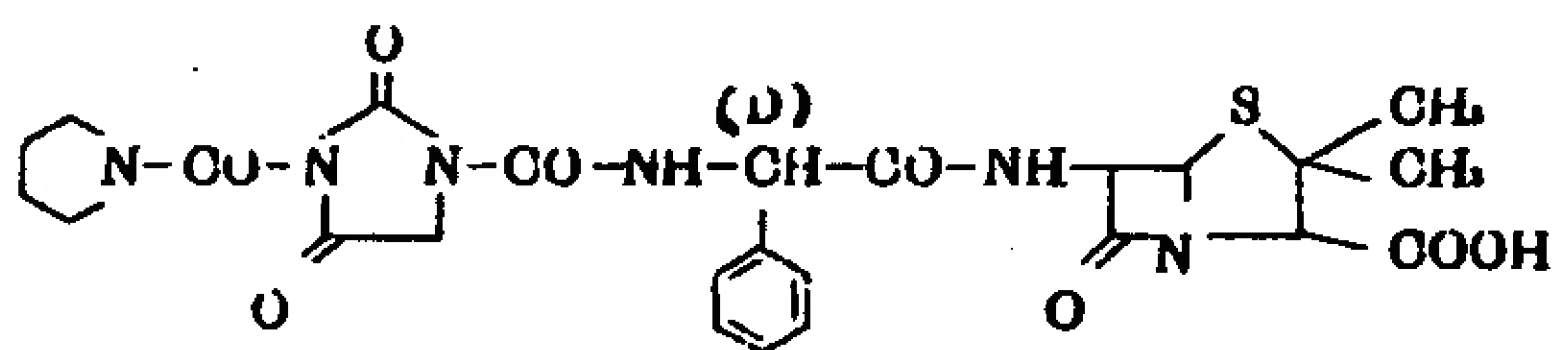
D-α-(2-チオキソ-4-オキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



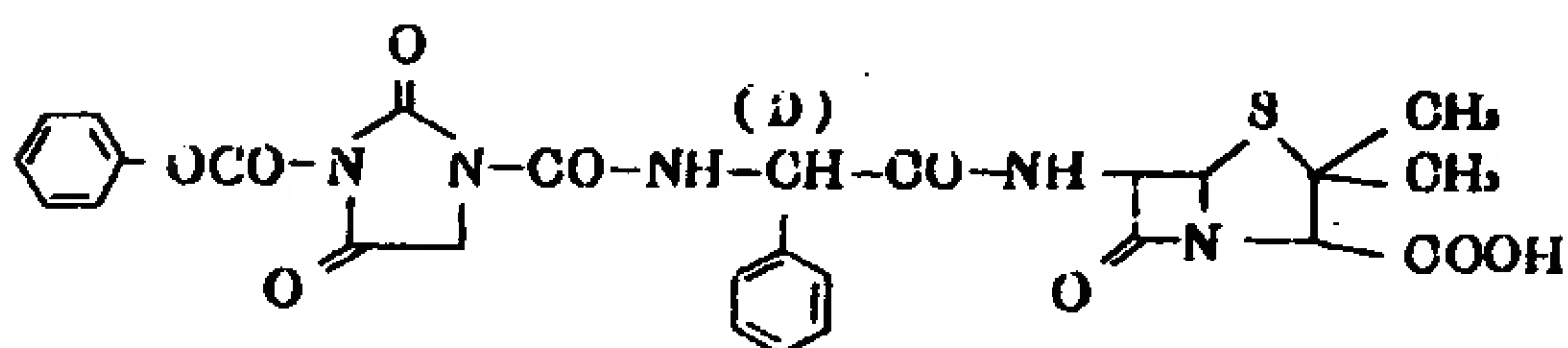
D-α-(3-イソプロピルオキシカルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



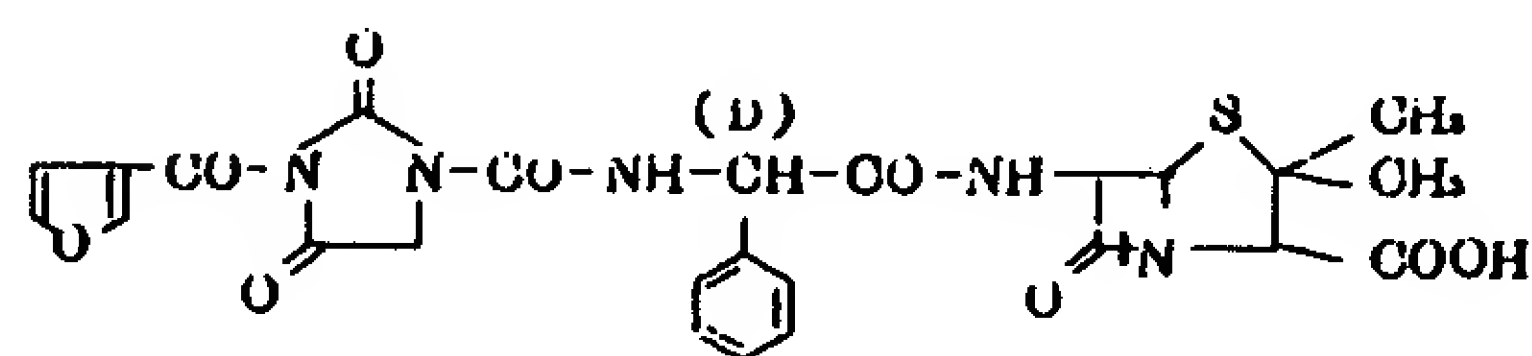
D-α-(3-ピロリジル-N-カルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



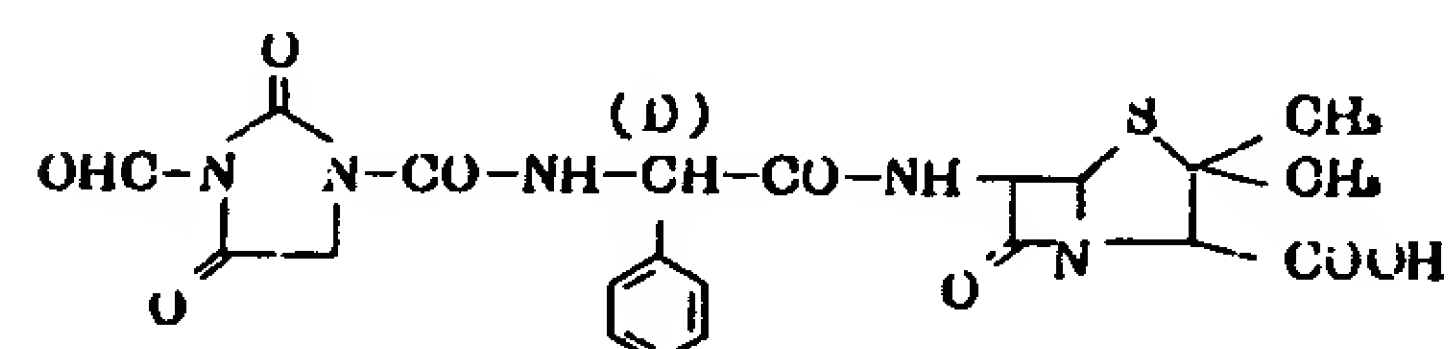
D-α-(3-フェノキシカルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



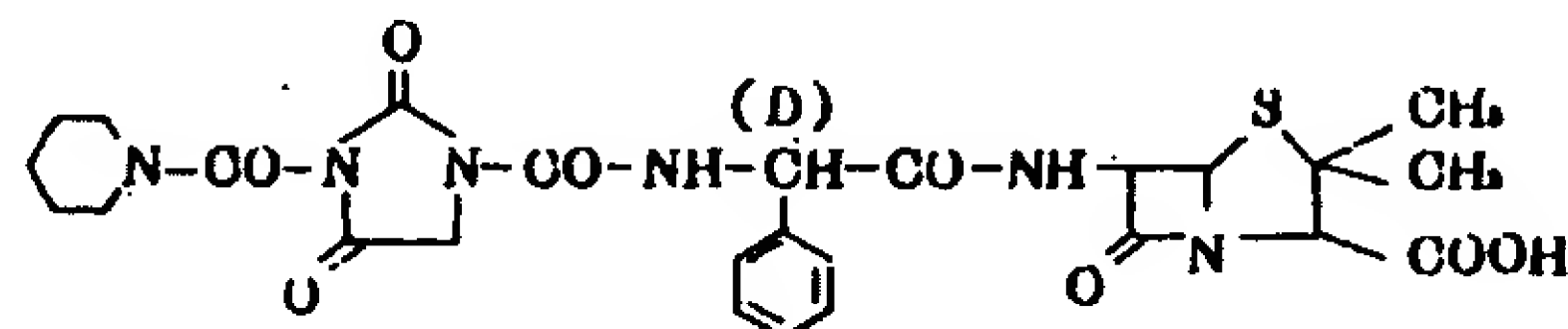
D-α-(3-フロイル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



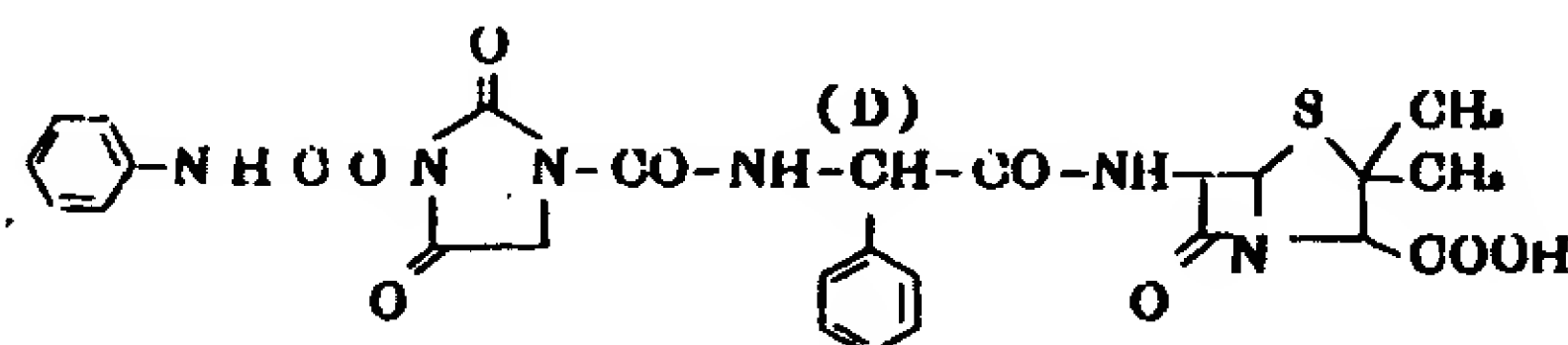
D-α-(3-ホルミル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



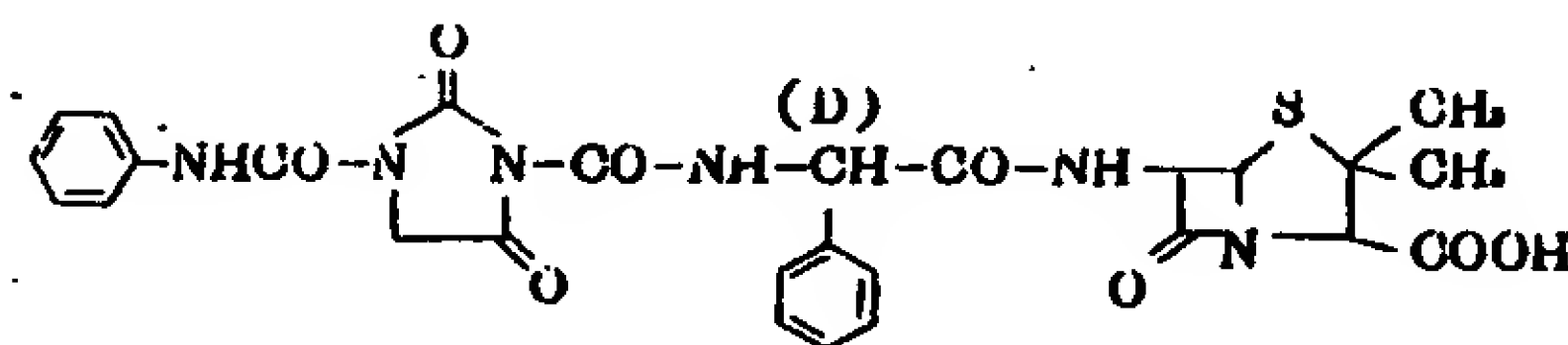
D-α-(3-ピペリジル-N-カルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



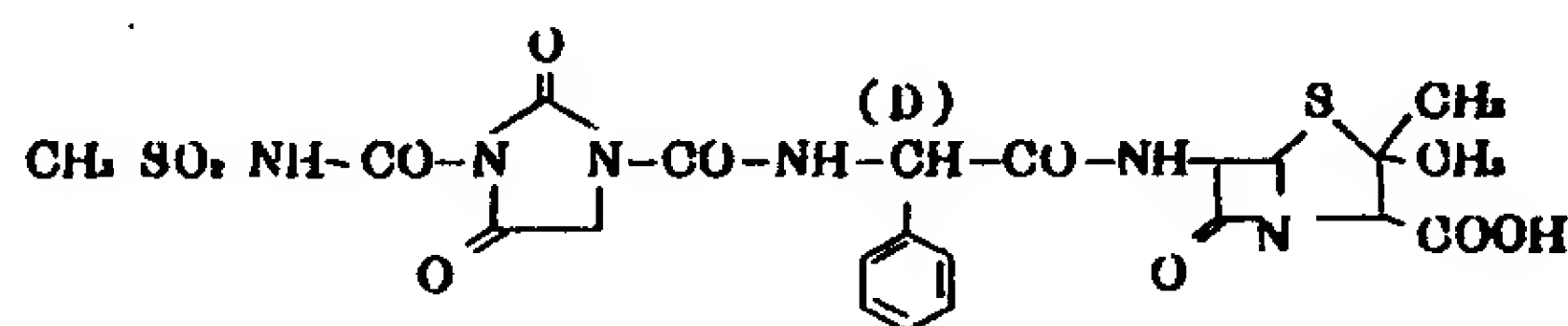
D-α-(3-フェニルアミノカルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



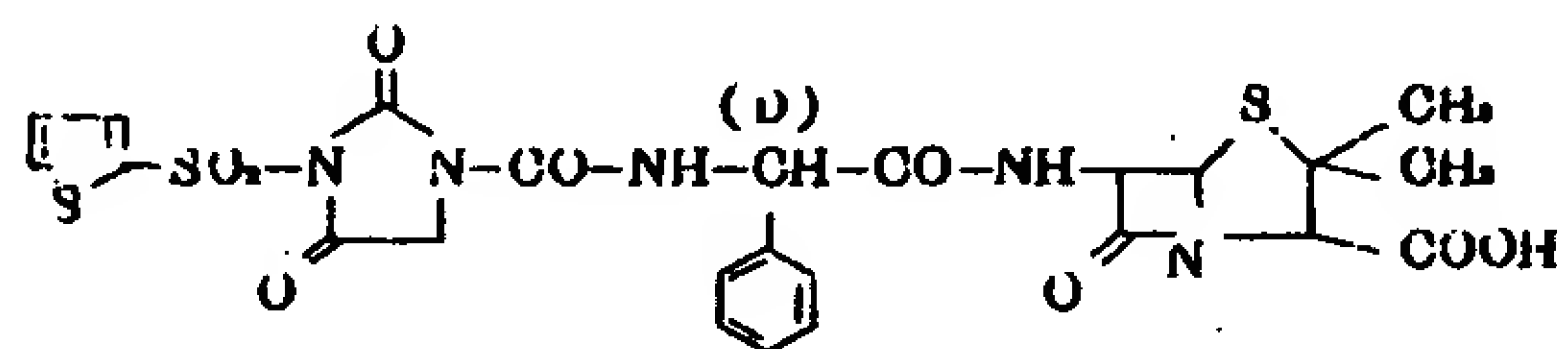
D-α-(1-フェニルアミノカルボニル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



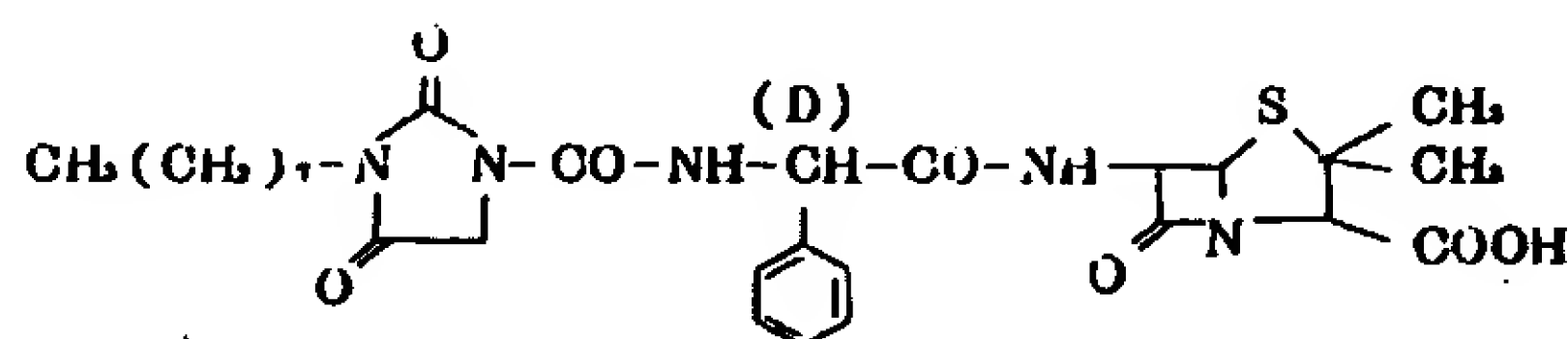
D-α-(3-メチルスルホニルアミノカルボニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



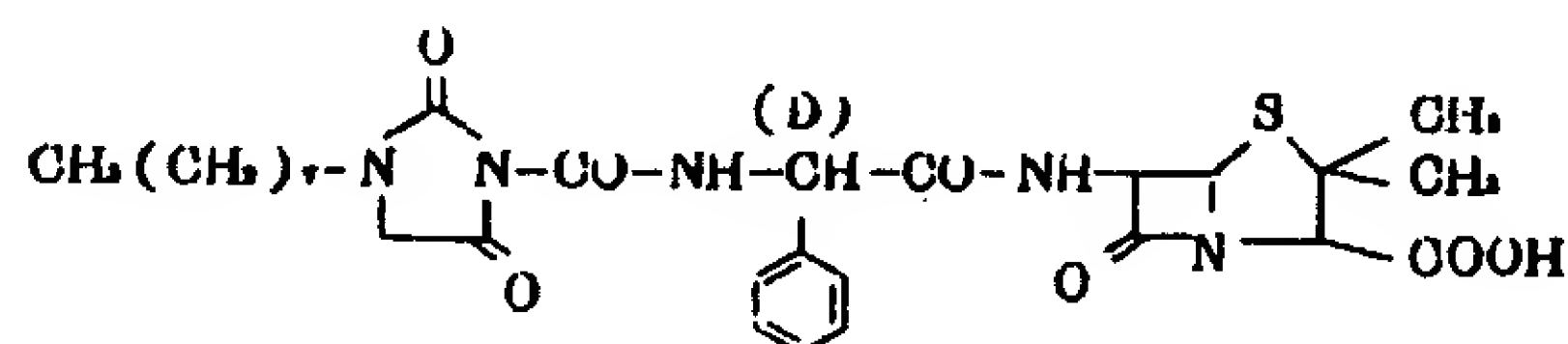
D-α-(3-チエニルスルホニル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



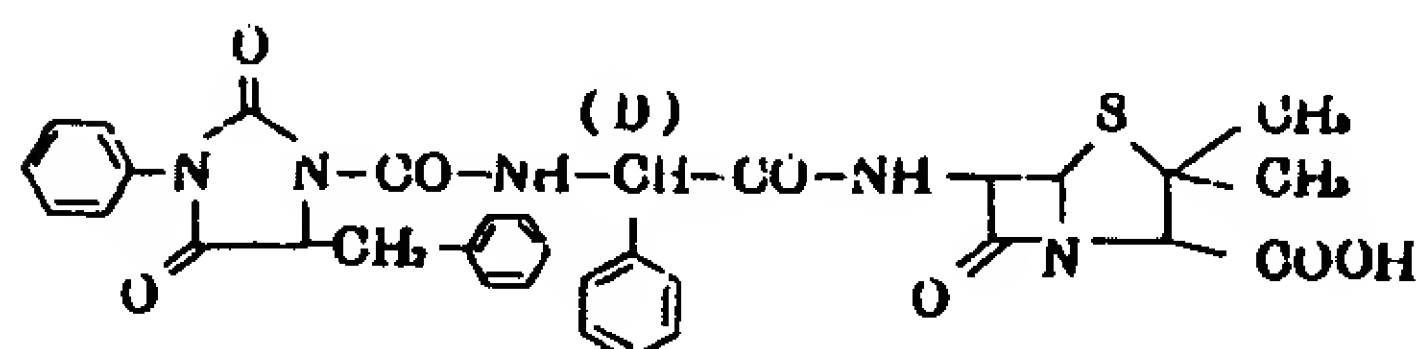
D-α-(3-n-オクタル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



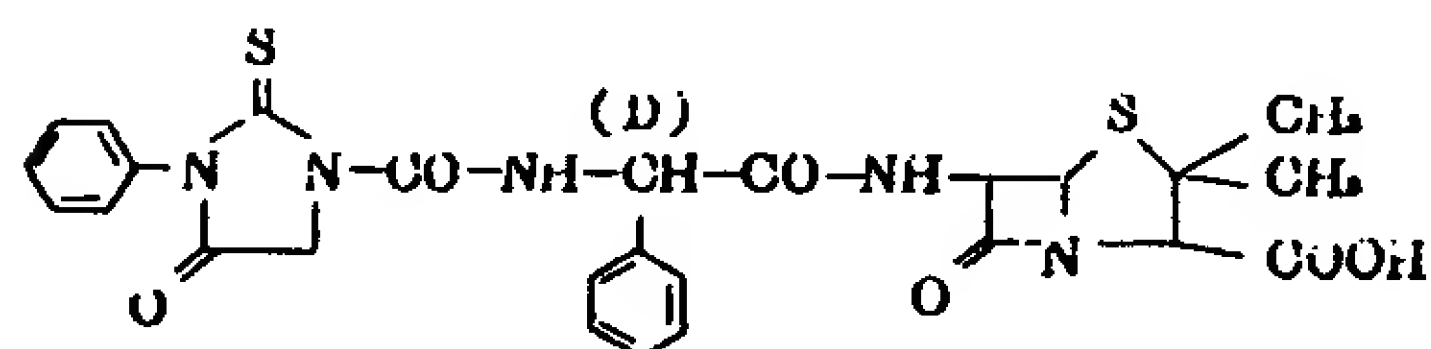
D-α-(1-n-オクチル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



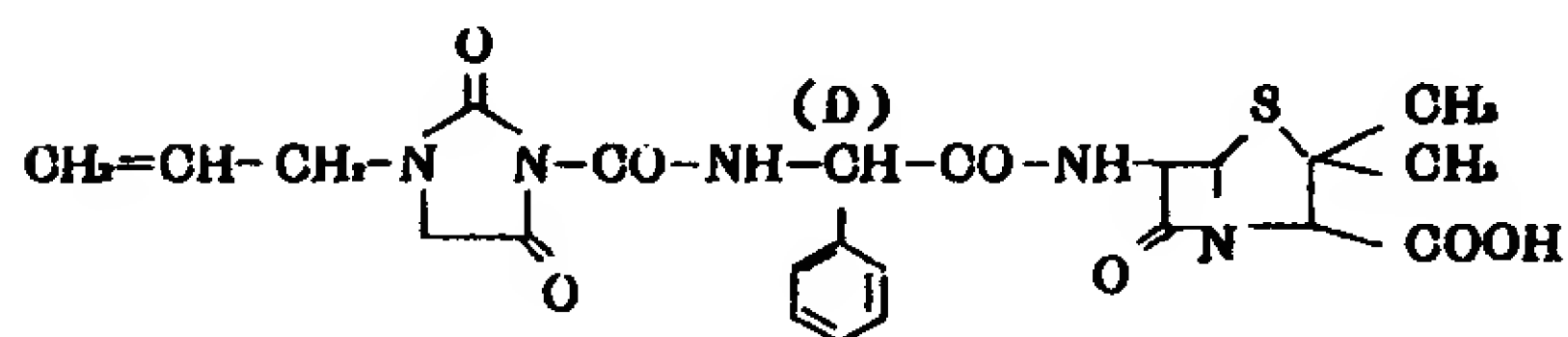
D-α-(3-フェニル-5-ベンジル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



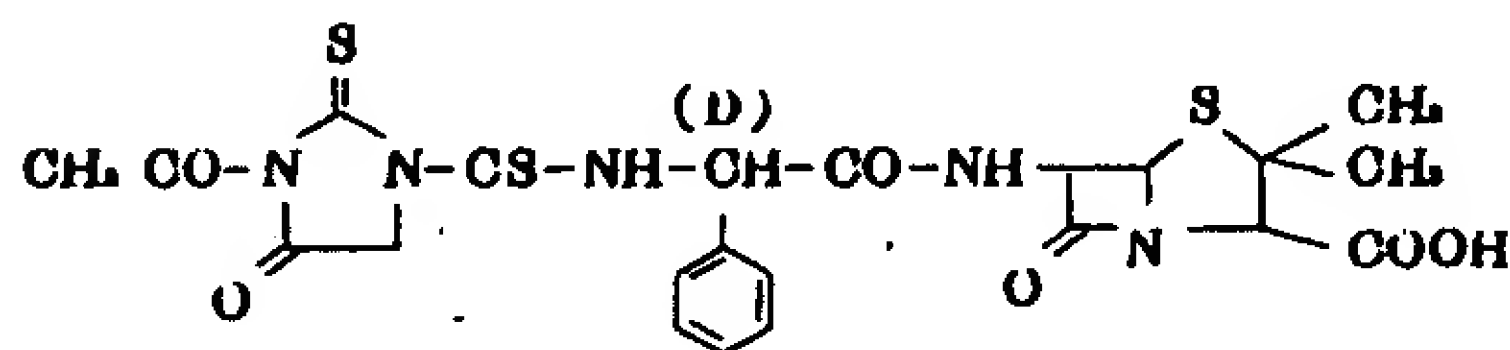
D-α-(3-フェニル-2-チオキソ-4-オキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



D-α-(1-アリル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



D-α-(3-アセチル-2-チオキソ-4-オキソ-1-イミダゾリジニルチオカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



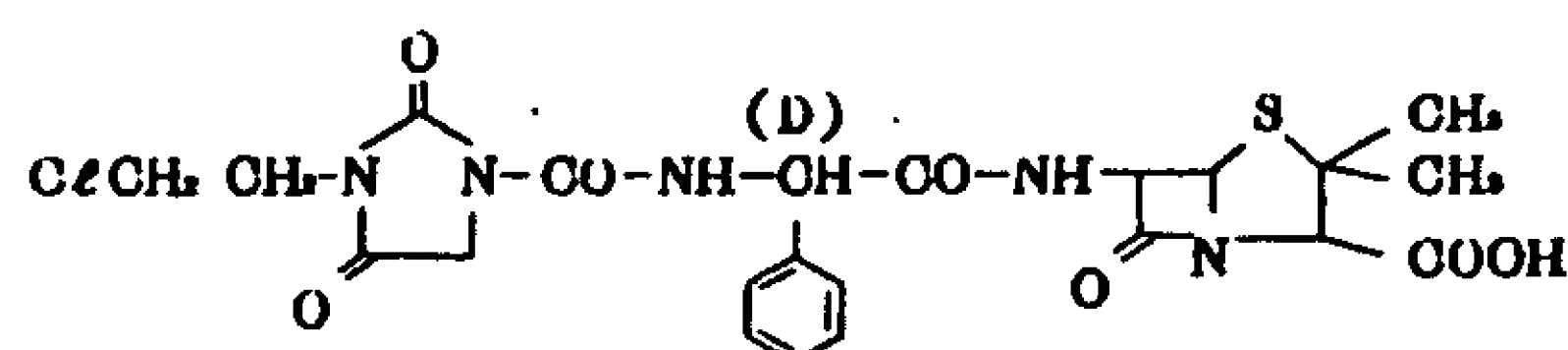
#### 実施例 9

実施例 1-(2)と同様に示す 0.008 モルの各化合物

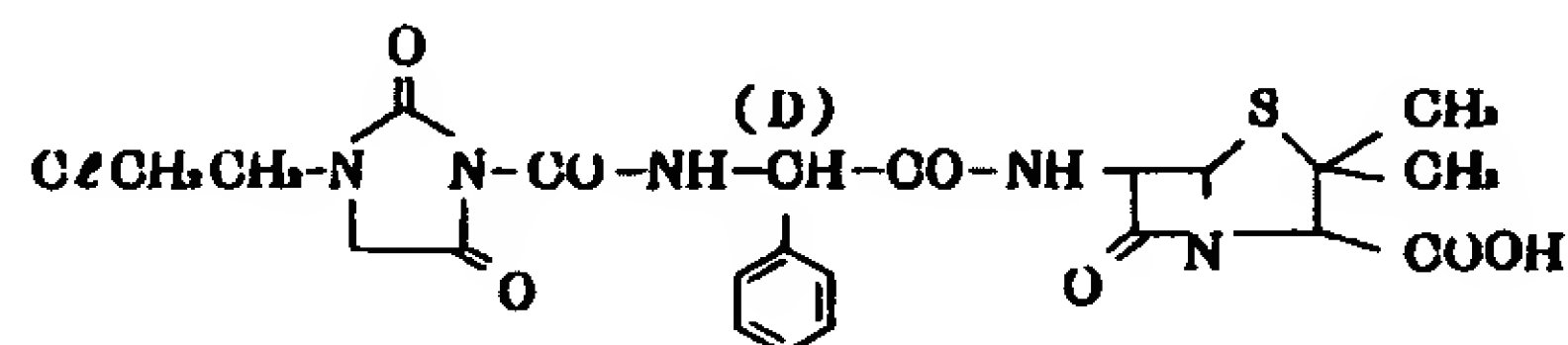
3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

3-n-プロピル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

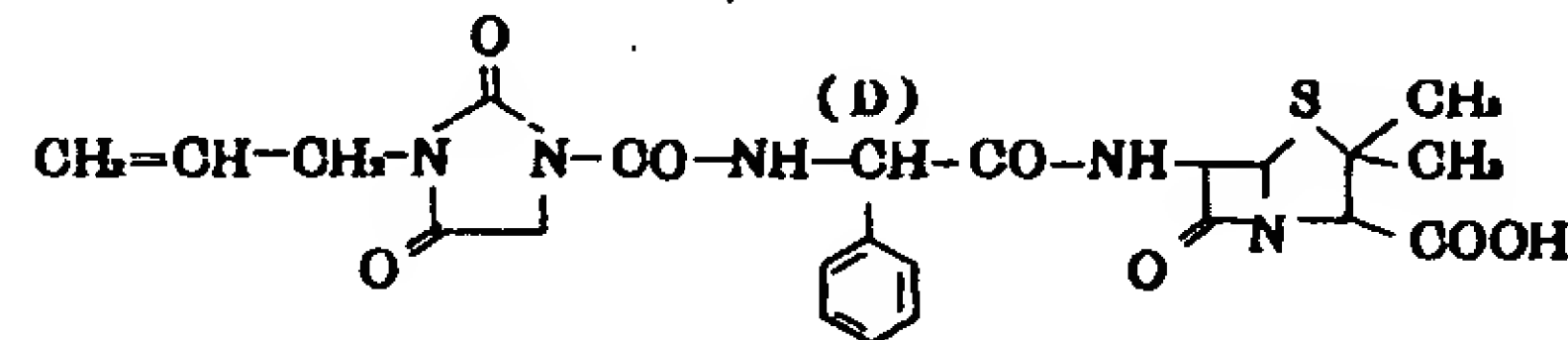
D-α-(3-クロルエチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



D-α-(1-クロルエチル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



D-α-(3-アリル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)ベンジルベニシリン



3-アセチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルクロライド,

1-メチルスルホニル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルクロライド, をそれぞれ 0.006 モルの下記に示す化合物,

6-(D(-)-α-アミノ-1,4-シクロヘキサジエニルアセトアミド)ベニシラン酸

6-(DL-α-アミノ-2-チエニルアセトアミド)ベニシラン酸

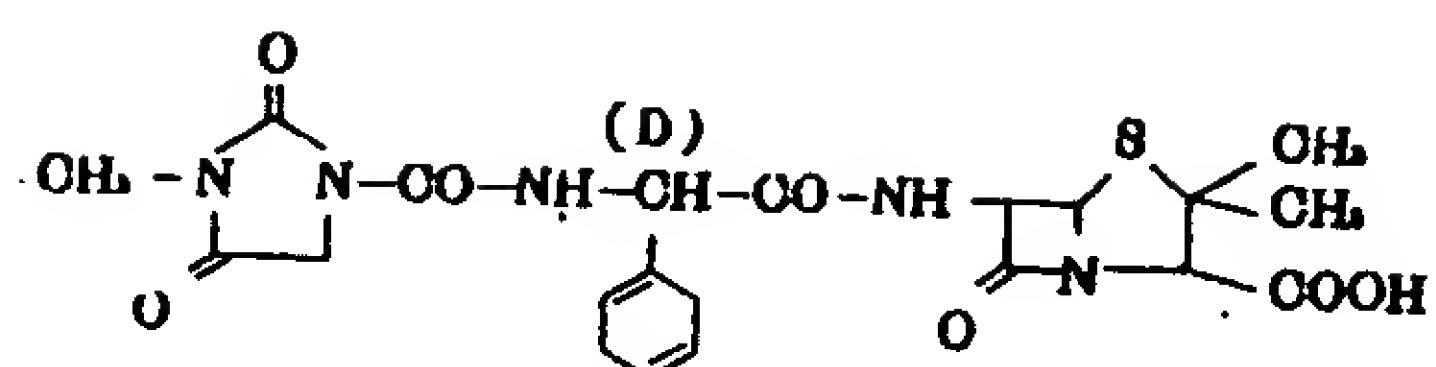
6-(D(-)-α-アミノ-P-ヒドロキシフェニルアセトアミド)ベニシラン酸

6-(D(-)-α-アミノ-P-クロルフェニルアセトアミド)ベニシラン酸

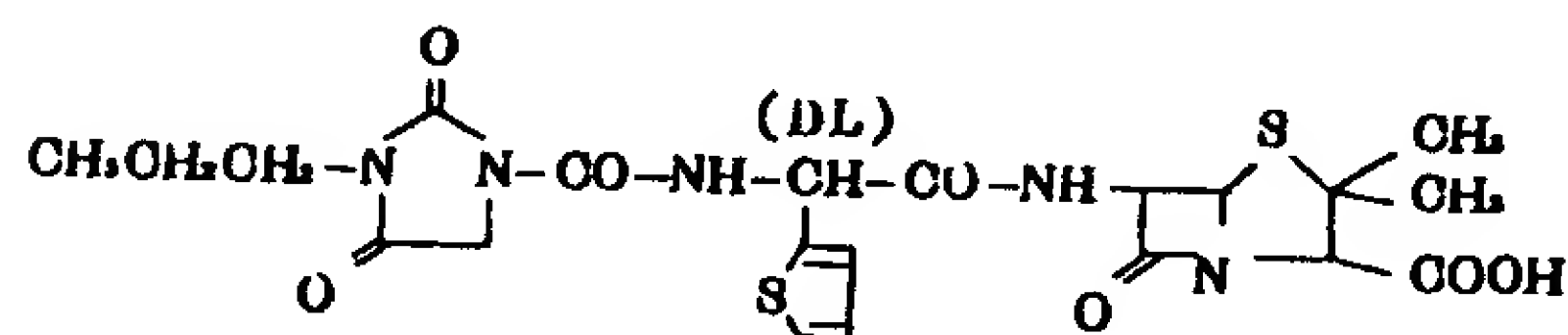
と反応させた場合, 順序に対応して次の化合物をそのナトリウム塩として得る。

6[D-α-(3-メチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)-1,4-シクロヘキサジエニルアセトアミド]ベニシラン酸

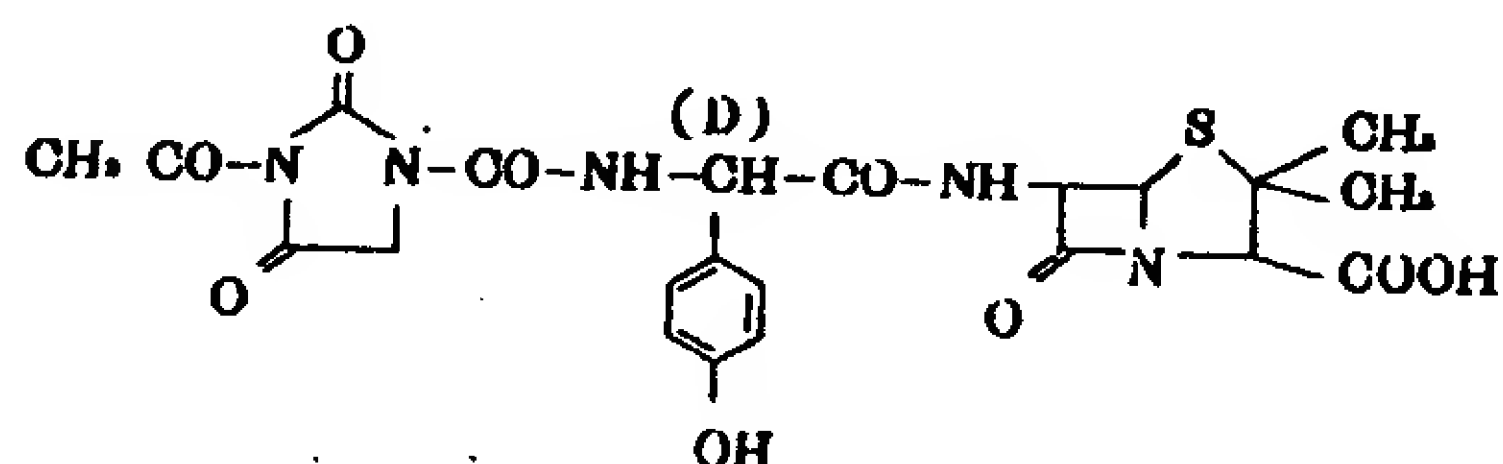
特開昭53-77083(16)



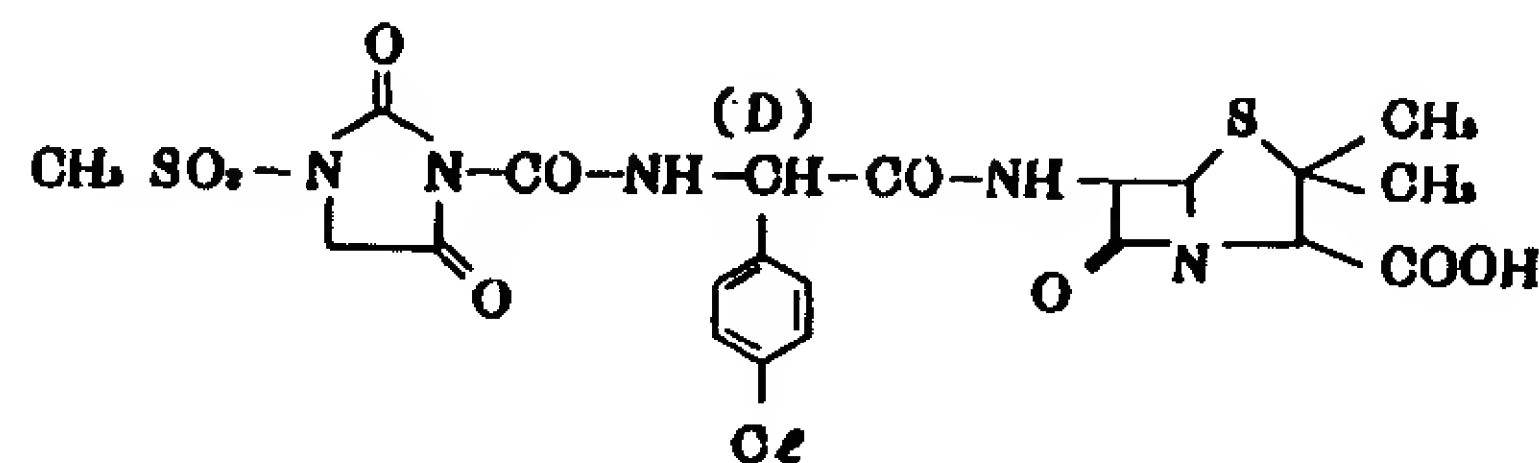
6-[DL-α-(3-α-プロピル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)-2-チエニルアセトアミド]ペニシラン酸



6-[D-α-(3-アセチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)-P-ヒドロキシフェニルアセトアミド]ペニシラン酸



6-[D-α-(1-メチルスルホニル-2,4-ジオキソ-3-イミダゾリジニルカルボニルアミノ)-P-クロルフェニルアセトアミド]ペニシラン酸



特許出願人 旭化成工業株式会社